UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1940 — N° 23

Les Pneumonies expérimentales à Rickettsias

Application à l'immunologie des fièvres exanthématiques

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 22 Juillet 1940

par

ROCHE LOUIS, PIERRE, MARIE
Interne des Hôpitaux de Lyon
Né le 10 Septembre 1916 à Saint-Etienne (France)

JURY

MM. PINOY, *Professeur de Bactériologie* ..... Président

BENHAMOU, *Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie* .....
PORTES, *Professeur de Physique médicale* .....
SARROUY, *Agrégé* (Médecine) ..... } Juges

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1940 — N° 23

Les Pneumonies expérimentales à Rickettsias

Application à l'immunologie des fièvres exanthématiques

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 22 Juillet 1940

par

ROCHE Louis, Pierre, Marie
Interne des Hôpitaux de Lyon
Né le 10 Septembre 1916 à Saint-Etienne (France)

JURY

MM. PINOY, *Professeur de Bactériologie* ..... Président

BENHAMOU, *Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie* .....
PORTES, *Professeur de Physique médicale* .....
SARROUY, *Agrégé* (Médecine) ..... } Juges

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen . . . . . MM. GILLOT (I. ✪).
Doyen honoraire . . . . . LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).
Assesseur . . . . . COSTANTINI (O. ✻, ⚷, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale . . . . . MM. AUBRY (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Hygiène, hydrologie et climatologie . . BENHAMOU (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Histologie et Embryologie . . . . . BENOIT (I. ✪).
Clinique gynécologique . . . . . CABANES (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique chirurgicale . . . . . COSTANTINI (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Botanique et matière médicale . . . . . FOURMENT (I. ✪, ❁, O. ✻).
Chimie biologique et médicale . . . . . GIBERTON (✻, A. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile GILLOT (I. ✪).
Médecine légale . . . . . GIRAUD (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge . . . . . LAFFONT (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique thérapeutique médicale . . . . LEBON (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie . . . . . LOMBARD (✻, ⚷, I. ✪).
Anatomie pathologique . . . . . MONTPELLIER (I. ✪).
Pharmacie . . . . . MUSSO (✻, I. ✪).
Bactériologie . . . . . PINOY (✻, I. ✪).
Clinique psychiâtrique . . . . . POROT (I. ✪).
Physique médicale . . . . . PORTES (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique de maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées . . . . . RAYNAUD (✻, ⚷, I. ✪).
Parasitologie et zoologie médicale . . SENEVET (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique ophtalmologique . . . . . TOULANT (✻, ⚷, I. ✪).
Physiologie . . . . . TOURNADE (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie . . . . . WUNSCHENDORFF (I. ✪).
Anatomie . . . . . N...

PROFESSEURS HONORAIRES

M. ARGAUD (✻, ⚷, I. ✪).
M. COURRIER (✻, ⚷, I. ✪).
M. WEBER (✻, ⚷, I. ✪).
LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (✻, ⚷, I. ✪), agrégé pérennisé (chargé de l'enseignement des élèves sages-femmes).
M. de RIBET (✻, ⚷, I. ✪), agrégé pérennisé (Anatomie).

CHARGES DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie . . . M. H. ABOULKER (✻, ⚷, I. ✪).

AGREGE LIBRE CHARGE D'UN COURS SANS LIMITE DE TEMPS

Chirurgie . . . . . M. FERRARI (✻, I. ✪).

AGREGES

Accouchements. . . . . MM. JAHIER.
Médecine . . . . . LACROIX (A. ✪). THIODET (⚷). SARROUY (✻, ⚷).
Histologie . . . . . KEHL.
Chirurgie . . . . . SABADINI (A. ✪). GOINARD. CURTILLET.
Anatomie pathologique . . . . . N...
Anatomie . . . . . N...
Chimie médicale . . . . . ETTORI (A. ✪).
Histoire naturelle pharmaceutique . . ROQUES (A. ✪).
Physiologie . . . . . N...
Pharmacie . . . . . MONNET.

AGREGES LIBRES

Physiologie . . . . . MM. BATTEZ.
Chirurgie . . . . . DUBOUCHER (I. ✪).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A LA MÉMOIRE DE MA MERE

Sa vie ne fut que dévouement et tendresse pour ses trois enfants. Elle nous fut enlevée au début de cette guerre ; mais elle ne cesse pas de veiller sur nous.

A MON PERE

Notre admiration et notre amour pour lui sont sans borne.

A MON FRERE ET A MA SŒUR

Que Dieu les protège dans cette tourmente !

A la mémoire de mon Ami JACQUES DECHAVANNE

A Monsieur le Docteur LEBEUF

A Monsieur le Docteur BLANC-PERDUCET

A Monsieur le Docteur ANDRE DEVIC

Médecin des Hôpitaux de Lyon
Professeur agrégé à la Faculté de Lyon

Depuis le début de nos études de médecine, il nous a prodigué sans cesse, conseils et encouragements, et lorsque nous sommes parti pour Tunis, il nous a confié à son ami le Docteur Durand.

Lui et tous les siens ont toujours su nous entourer dans les moments douloureux de notre vie.

Notre reconnaissance à leur égard est infinie.

A Monsieur le Docteur PAUL DURAND

Chef de Service à l'Institut Pasteur de Tunis

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce magnifique sujet de thèse.

Nous avons la plus grande admiration pour sa connaissance si parfaite de la bactériologie ; c'est un maître idéal, et nous regrettons de n'avoir pu plus souvent travailler avec lui. Sa sollicitude bienveillante ne nous a pas quitté depuis que nous le connaissons.

Qu'il soit assuré de tout notre dévouement et de toute notre affection.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur PINOY

Professeur de Bactériologie
à la Faculté de Médecine d'Alger

qui a bien voulu présider cette thèse.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur BENHAMOU

Professeur d'Hygiène, Hydrologie et Climatologie

Monsieur le Professeur PORTES

Professeur de Physique médicale

Monsieur le Professeur agrégé SARROUY

Agrégé de Médecine

A L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS

Maison de Charles Nicolle, où l'on a tant travaillé pour trouver un remède à ce fléau de l'Afrique du Nord : le typhus.

Que Monsieur le Docteur Burnet soit assuré de toute notre respectueuse reconnaissance.

A. Monsieur le Docteur ED. SERGENT

Directeur de l'Institut Pasteur d'Alger

Nous le remercions beaucoup de nous avoir accueilli aussi aimablement et de nous avoir aidé de ses conseils.

Il nous a permis en particulier de rapporter cette magnifique expérience de vaccination antityphique faite en Algérie et encore inédite.

A Monsieur le Docteur BEGUET

Chef de Service à l'Institut Pasteur d'Alger

Il a bien voulu nous diriger, au cours de notre séjour à Alger. Nous le remercions de sa bienveillante amitié.

A Monsieur le Docteur LEMAIRE

Médecin des Hôpitaux d'Alger

Nous conservons le meilleur souvenir des matinées passées à El-Kettar, où nous avons pu apprécier sa science clinique parfaite du typhus.

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE LYON

Monsieur le Docteur A. DEVIC
Monsieur le Docteur BOUCHUT
Monsieur le Professeur P. BONNET
Monoieur le Docteur E. POLLOSSON
Monsieur le Professeur NICOLAS
Monsieur le Professeur TAVERNIER
Monsieur le Docteur A. DUFOURT
Monsieur le Docteur DESJACQUES
Monsieur le Docteur PALIARD
Monsieur le Professeur J. FROMENT

A MES CONFERENCIERS

Monsieur le Docteur GONIN
Monsieur le Docteur MATHIEU
Monsieur le Docteur J. BERARD
Monsieur le Docteur M. LATARJET
Monsieur le Docteur FUMOUX

A MES CAMARADES

DE L'INTERNAT LYONNAIS

A Monsieur le Général A. BLANC

Qu'il veuille bien trouver ici un témoignage de notre très respectueux dévouement et de notre reconnaissante affection.

AUX MEDECINS

DE L'HOPITAL MILITAIRE DE TUNIS

A MES CAMARADES

DE L'ARMEE D'AFRIQUE

AVANT-PROPOS

Cette thèse vient un peu tôt.

L'expérimentation de ce nouveau vaccin contre le typhus n'est pas terminée ; toute une série d'essais sont actuellement en cours. Et même, les circonstances nous ont empêché de réunir tous les documents qui ont trait à cette question, et nous n'avons pu qu'esquisser les chapitres les plus intéressants.

Mais les évènements nous ont obligé à publier cette thèse dans l'état d'imperfection où elle se trouve.

Tlemcen, juin 1940.

CHAPITRE PREMIER

Historique de l'immunisation contre le Typhus exanthématique

Quand NICOLLE, COMTE et CONSEIL eurent découvert et démontré, en 1909, que le pou est l'hôte intermédiaire du virus typhique et l'agent de propagation de cette maladie, on pouvait espérer que la luttre contre cet ecto-parasite allait faire disparaître le typhus. Mais l'épouillage n'est pas toujours chose aisée; déjà difficile à réaliser au sein des immenses armées que réclame la guerre moderne (épidémie de Serbie en 1916, causant 135.000 morts dans l'armée d'Orient), il est pratiquement impossible à appliquer chez des populations encore peu civilisées (indigènes d'Afrique du Nord). D'ailleurs, des travaux récents ont montré que la piqûre du pou n'était pas indispensable dans la transmission du typhus, et que l'on pouvait voir des contaminations par l'intermédiaire de poussières (crottes de poux infectés, le plus souvent).

Aussi depuis longtemps a-t-on cherché un moyen de vaccination contre cette maladie épidémique.

C'est surtout depuis la découverte par RICKETTS et WILDER (1910), confirmée par VON PROWAZECK et DA ROCHA LIMA (1912-1916), du micro-organisme pathogène, appelé « *Rickettsia Prowazeki* » en mémoire de ces deux savants morts en étudiant le typhus, que les travaux sur la vaccination contre le typhus ont fait de grands progrès.

Nous allons étudier successivement l'immunisation active et l'immunisation passive contre cette maladie.

I. Immunisation active.

Dans une première partie, nous passerons en revue tous les essais tentés dans cette voie, mais ne présentant surtout qu'un intérêt historique, soit qu'ils n'aient abouti qu'à des échecs, soit qu'ils ne soient jamais sortis du domaine du laboratoire.

Dans une deuxième partie, nous étudierons alors les quatre vaccins actuellement employés : vaccins de Blanc, de Laigret, de Zinsser - Castaneda, de Weigl, entrant dans le détail de leur fabrication, des inconvénients et des avantages de chacun, et nous verrons les résultats qu'ont donné leur application.

1. Méthodes de vaccination

jamais appliquées en pratique.

Elles sont innombrables et leur classement est difficile. On peut les diviser, un peu arbitrairement, de la façon suivante :

A. *Vaccins utilisant du sang ou du sérum virulent.*

Nicolle (1909), ayant démontré, le premier, le pouvoir infectant du sang de typhique pour le cobaye et le singe, eut l'idée, dès 1911, d'employer ce matériel virulent, frais et surtout chauffé, pour immuniser ces animaux. Il résume ainsi ses expériences : « Une inoculation préalable et inoffensive de sang chauffé à 50° ne donne pas l'immunité; pour obtenir à coup sûr celle-ci, il est nécessaire de réaliser chez le singe une infection. »

Anderson et Goldberger confirment, quelques années plus tard, ces résultats : « Les inoculations répétées de sang ou de sérum, si elles ne sont pas suivies d'une réaction fébrile, ne confèrent aucune résistance appréciable. » Les essais avaient été faits avec du sang chauffé 15 minutes à 50°, avec du sang séché, avec du sang gelé.

Lebailly et Poirson n'ont pas plus de succès en additionnant le sang d'acide phénique.

Hamdi, en 1916, applique cette méthode à l'homme : du sang prélevé à la période aiguë du typhus est défibriné immédiatement, puis chauffé une heure à 60°. Chaque sujet en reçoit trois fois 5cc. sous la peau, sans réaction. L'auteur prétend avoir ainsi d'excellents résultats. Si les vaccinés font un typhus, il est toujours très atténué; d'autre part, il éprouva

ses sujets avec du sang virulent, et ils ne contractèrent pas le typhus; mais il opérait en milieu infecté et il ne fit pas de témoins.

Mais Otto et Rothacker, en 1916, vaccinant 244 personnes de la même manière, eurent 25 % de typhus chez les vaccinés, alors que chez les non-vaccinés 20 % seulement furent malades.

Mollers et Wolf (1919), employant du sang virulent chauffé trente minutes à 60° et additionné de 0,2 % de formol, constatent, chez 650 vaccinés, l'inocuité absolue d'une telle injection; mais, dans les huit mois qui suivirent, 11 vaccinés firent un typhus, dont 1 mortel.

Zeiss, en Asie Mineure, a également des résultats très médiocres.

Pourtant Mitchell (1921) vaccine des soldats de l'armée britannique par une triple injection (1 cc. chaque fois) de sang prélevé au 7e jour de la pyrexie chez l'homme, et chauffé. Chez les vaccinés, 0,5 % firent un typhus ; chez les non-vaccinés, 11 %. Le pouvoir prophylactique est malheureusement de courte durée : il ne dépasse pas trois mois.

Savini (1923), en Roumanie, a également de bons résultats en injectant du sang chauffé et additionné de phénol. Il propose même d'injecter uniquement la couche leucocytaire sanguine, qui est la plus virulente.

Mais, dans ces deux derniers essais, le sang avait été prélevé assez tardivement, alors qu'il contient déjà une quantité importante d'anti-corps, non modifiés par le chauffage, qui détruit le virus; ces succès doivent donc être plutôt mis à l'actif des méthodes d'immunisation passive, que nous verrons plus loin.

Les essais de vaccination avec sérum virulent ont été encore plus vite abandonnés. NICOLLE, sachant que les globules blancs constituent la partie la plus virulente du sang total, utilisa du sérum frais provenant de sang infectieux de cobaye, prélevé au début de la pyrexie. Trente-huit soldats serbes furent ainsi inoculés sans réaction, mais les sujets ne furent pas éprouvés.

LEBAILLY et POIRSON, BLANC et CAMINOPETROS, firent des essais analogues ; mais le sérum, après quelques jours, ne contient pas de virus vivant et n'a plus d'action préventive notable.

NEUKIRCH (1916) laisse en contact de chloroforme, pendant quarante-huit heures, le sérum virulent, sans l'émulsionner; il n'obtient pas, non plus, une bonne immunité.

B. *Vaccins utilisant des organes de cobayes infectés.*

C'est G. BLANC le premier, qui, en 1915 à Nich, employa des émulsions virulentes de rate et de surrénales de cobaye, chauffées une demi-heure à 60°.

Da Rocha Lima vaccine avec des émulsions phénolées, puis laissées en repos pendant huit jours.

Dœr et Schnabel se servent de cerveau broyé puis glycériné et phéniqué.

Lebailly (1928) utilise des émulsions de cerveau ou de rates ou de capsules surrénales formolées.

Tsekhnovitzer et Palant (1932), comparant l'effet des vaccins fabriqués avec des cerveaux de cobayes formolés ou phéniqués, prétendent avoir de meilleurs résultats avec des émulsions formolées. Ils remarquent en outre qu'avec l'une ou l'autre, ils obtiennent chez le cobaye, ou une infection typique, ou pas d'infection, mais jamais d'infection atténuée.

Noury (1937), injectant une émulsion phéniquée de cerveau de cobaye infecté de typhus murin, à doses importantes (trente fois 1 cc.), obtient pourtant une légère immunité.

Kligler, Olitzki et Aschner en 1933, avaient abouti, par des méthodes analogues, à des échecs complets chez le cobaye, et ils avaient conclu à tous ces essais de vaccination avec virus tué, provenant d'organes de cobayes : « L'échec de la vaccination est dû à la relativement petite quantité d'antigène présent; le degré d'immunité produit dépend de la quantité d'antigène injecté. »

C. *Vaccins utilisant des ecto-parasites infectés.*

Da Rocha Lima, en 1916, ayant découvert que les poux nourris sur des typhiques présentaient une énorme accumulation de rickettsias dans les cellules endothéliales de leur tractus intestinal, eut l'idée de préparer un vaccin en partant de ces poux infectés. Les poux nourris trois à cinq jours sur un typhique sont, après passage dans l'alcool, broyés, et l'émulsion additionnée de 0,50 % de phénol.

L'auteur a de bons résultats en appliquant cette méthode au cobaye; ils ne furent pas confirmés quelques années après par Dœr et Schnabel. Quelques sujets furent vaccinés sans réaction; mais ils ne furent pas éprouvés.

Le gros inconvénient de cette technique est qu'il existe des différences individuelles considérables de l'abondanec de virus, chez les poux infectés dans ces conditions; d'autre part, il y a de grosses difficultés d'élevage, l'infection de poux nécessitant la présence de malades. C'est en perfectionnant cette technique que Weigl fabriquera son vaccin.

Se basant sur le même principe, Dyer et ses collaborateurs, au *National Institute of Health* à Washington, fabriquent depuis 1931 un vaccin contre le typhus murin à partir de puces infectées. Ces puces

sont nourries sur des rats infectés, puis broyées et émulsionnées dans une solution phénolée; 1 cc. de vaccin correspond à 20 puces. La moitié des cobayes vaccinés restent immunisés après trois mois.

Spencer et Parker (1925) préparent un vaccin contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, en utilisant de la même manière des tiques *(Dermacentor Andersoni)* nourries sur des cobayes infectés. Ces tiques sont éviscérées et leur tractus intestinal broyé dans une solution phénolée.

Parker publia en 1935 le résultat de 150.000 vaccinations ainsi pratiquées (3 injections de vaccin).

L'injection ne provoque aucune réaction appréciable locale ou générale. Chez les vaccinés, on a rapporté 64 cas de fièvre pourprée, en général bénignes.

L'auteur étudie à part le cas de Bitterrot Valley, lieu d'endémie à grosse mortalité. Il y eut 24.000 vaccinés.

Chez les vaccinés, on nota 31 fièvres pourprées, avec une mortalité de 11 % (dont 15 sujets travaillant au laboratoire qui fabriquait le vaccin). Chez les non-vaccinés, il y eut 53 malades, avec une mortalité de 82 %. L'immunité produite semble de courte durée, persistant moins d'un an.

Il rapporte également l'essai fait à Southern Idola, où 193 personnes furent vaccinées et 364 servirent de témoins. En deux ans, on vit apparaître 1 cas chez les vaccinés — et c'était un sujet qui n'avait reçu qu'une injection de vaccin, — et 22 cas chez les témoins.

D. *Vaccins*
utilisant des doses sub-infectantes de virus.

Nicolle, Sparrow et Conseil, en 1926, injectent des doses sub-infectantes d'émulsions cérébrales diluées; ils titrent la quantité minima nécessaire pour provoquer l'infection et injectent des quantités croissantes de virus vivant.

Chez le cobaye, l'immunisation est difficile, nécessitant d'assez grands intervalles entre chaque injection.

Chez l'homme, des essais furent faits; l'unité virulente est égale au 1/5.000 de cerveau de cobaye infecté, dans l'expérience publiée. Mais cette virulence est très variable suivant les cerveaux, et d'autre part elle n'est pas stable.

La première injection correspond à la moitié d'une dose minima infectante, laissée vingt-quatre heures à la glacière. Puis douze injections de doses crois-

santes furent pratiquées en deux mois et demi. Les sujets sont immunisés sans incidents.

Mais il faut un très long délai avant que l'immunité soit établie ; cette vaccination nécessite un énorme matériel de cobaye (vaccin et titrage), et des mains très expertes à cause des nombreuses difficultés qui peuvent surgir; elle risque enfin de créer des porteurs de germes, et elle n'a pas reçu d'application pratique.

E. *Vaccins*

utilisant des mélanges de virus et de sérum.

Nicolle fabrique un vaccin-sérum en mélangeant du sérum de convalescent avec une émulsion de cerveau de cobaye. Les résultats sont très infidèles. « C'était à prévoir; il est très délicat de doser l'activité d'un virus typhique; il est à peu près impossible de titrer le pouvoir préventif d'un sérum de convalescent. »

Mme H. Sparrow se vaccina de façon analogue; elle s'injecta 0 gr. 30 de cerveau de cobaye infecté de typhus historique, et , vingt heures après, 10 cc. de sérum de convalescent. Elle pensait que le virus typhique, par passage chez le cobaye, perdait son action nocive tout en conservant ses propriétés im-

munisantes. Mais, dix jours après, elle fit un typhus typique.

En 1916, Hamdi, mélangeant du sérum de convalescent à du sang virulent, prétend avoir de bons résultats, à condition de répéter les injections.

Weil et Breinl, ainsi que Russ et Kirschner (1923), utilisant des mélanges d'émulsion cérébrale et de sérum de convalescent, n'ont que des échecs.

Zinsser et Machiavello (1939) expérimentèrent aussi des mélanges de sang virulent et de sérum de cobaye venant d'avoir un typhus, et surtout des mélanges d'émulsions cérébrales virulentes ou de cultures de virus avec du sérum de cheval hyperimmunisé suivant leur méthode; le sérum, dans leurs expériences, fut inoculé vingt-quatre à quarante-huit heures après l'injection du matériel virulent. Les cobayes, qui n'avaient fait aucune réaction, sont immunisés lorsqu'on les éprouve un mois après.

F. *Vaccins utilisant diverses voies d'introduction en vue d'atténuer le virus.*

En 1929, H. Sparrow et Lombroso tentent de vacciner le cobaye par instillations nasales d'émulsions virulentes.

Plus tard, Nicolle, Laigret et H. Sparrow (1935), font des essais d'immunisation par voie digestive. Chez le cobaye, le virus traverse la paroi digestive et provoque un typhus inapparent; on fait ingérer à ces animaux du cerveau de cobaye infecté : la moitié des animaux éprouvés sont immunisés.

En 1935, Nicolle et H. Sparrow vaccinent des singes par instillations oculaires d'une émulsion de virus murin; les animaux ne font pas de réaction et sont immunisés contre le typhus historique. Chez l'homme, sur 4 vaccinés, 1 fait un typhus murin.

Plus récemment, H. Sparrow (1939) reprend ces essais en utilisant une émulsion de rickettsias provenant d'intestins de poux infectés, par la méthode de Weigl, d'un virus murin.

Chez le cobaye, l'instillation de ce produit ne provoque pas de réaction mais déclanche une bonne immunité contre les typhus historique et murin.

Chez six hommes à qui une telle vaccination fut appliquée, on voit se développer, quinze jours après, une pyrexie durant sept jours en moyenne, parfois moins, bénigne, n'ayant aucun des signes cliniques du typhus; seule l'augmentation du Weil-Félix fait le diagnostic. Elle laisse après elle une bonne immunité contre les typhus murin et historique.

G. *Vaccins utilisant des cultures de rickettsias.*

P. Giroud et Plotz, en 1936, cultivent les virus du typhus murin et historique sur tissus, suivant la méthode de Maitland, adaptée au typhus par Nigg et Landsteiner. Les cobayes infectés par cultures de virus européens, sont éprouvés, un mois après, par des virus de passage (souche historique, murine et mexicaine) ; ils sont tous immunisés, ce qui prouve que les rickettsias cultivées ne perdent pas leurs propriétés virulentes ni immunisantes.

Ils fabriquent alors un vacicn vivant, à partir des cultures de virus murin, qui sont desséchées et enrobées dans du jaune d'œuf (méthode Laigret).

Chez le cobaye, on note des réactions au moment de la vaccination ; le pouvoir immunisant est certain, quoique quelques animaux réagissent lorsqu'on les éprouve. Chez le singe, on obtient une assez bonne immunité.

Zinsser et Machiavello (1936) préparent aussi un vaccin à partir de cultures de virus ; ces auteurs ont récemment amélioré leur technique en utilisant des cultures sur agar. Les cultures sont centrifugées et le vaccin préparé à partir du culot de centrifugation, qui est agité dans une solution physiologique formolée à 2 pour 1.000. La solution formolée est retirée après nouvelle centrifugation, et le culot est

mis à geler et à dégeler dans un appareil de Flors-dorff-Mudd. Ces tissus, pulvérisés, sont ajoutés au liquide formolé.

Chez le cobaye, 1 cc. de vaccin ne protège pas contre l'inoculation d'épreuve; il faut trois fois 1 cc. à cinq jours d'intervalle pour avoir une bonne immunité.

Kligler et Aschner cultivent des rickettsias provenant d'intestins de poux en solution de tyrode contenant une macération de cellules vaginales de cobayes normaux.

Ils fabriquent ainsi un vaccin formolé, qu'ils expérimentèrent chez l'homme; les doses faites furent de 0,5 cc., 1 cc. et 1 cc., à cinq jours d'intervalle ; on note une augmentation du Weil-Félix chez ces sujets. Dix-huit singes également inoculés sont immunisés, quinze jours après, contre de grosses doses virulentes.

En 1936, Bruynoghe et Jadin, et, en 1938, Barykine, ont essayé de cultiver le virus sur membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet. Le virus garde sa virulence, et les auteurs proposent cette nouvelle technique pour préparer un vaccin.

Mais tous ces essais, par suite des difficultés techniques pour obtenir des cultures en grande quantité, ne sont jamais sortis du domaine du laboratoire.

H. *Vaccins bactériens.*

Weil et Breinl, ainsi que Hilgerman et Arnoldi, se basant sur la parenté possible du proteus X-19 et de l'agent pathogène du typhus, préparent un vaccin, soit chauffé une demi-heure à 60°, soit phéniqué, à partir de ce bacille. Des essais curatifs et préventifs restèrent évidemment sans résultats.

Même Lebailly (1928), expérimentant chez le cobaye, remarque que les animaux vaccinés semblent être sensibilisés et réagissent plus fortement que les témoins à l'inoculation d'épreuve. Modinos, en 1929, n'a pas plus de succès au point de vue curatif.

Plotz, en 1914, croyant avoir trouvé en un microbe anaérobie, le *bacillus typhis exanthematici*, l'agent pathogène du typhus, fabriqua avec Olitsky un vaccin à partir de ce bacille. Il fut essayé en Europe Centrale pendant la guerre de 1914-1918; on n'aboutit évidemment qu'à un échec, confirmé en 1917 par Mac Coy et H. Neil.

Enfin, Nicolle, ayant remarqué que la vaccination des cobayes contre le bacille paratyphique B et la pseudo-tuberculose des rongeurs, rendait un grand nombre de ces animaux réfractaires à l'inoculation du virus typhique, fit un essai de vaccination au moyen de cultures tuées de ces bactéries étrangères.

L'application de cette méthode, faite en collaboration de H. Sparrow et C. Lebailly, aboutit à un échec presque complet ; il n'y eut que de rares résultats favorables.

Et Nicolle conclut : « La méthode est infidèle. Cependant, il y aurait peut-être lieu de mettre à profit la résistance non spécifique qu'elle confère à certains animaux, pour lui donner un rôle préparateur ou adjuvant à l'immunisation par virus vivant. »

2. Méthodes de vaccination utilisées en pratique.

Elles sont au nombre de quatre :

— deux vaccins vivants : ceux de Blanc et de Laigret ;

— deux vaccins tués : ceux de Weigl et de Zinsser-Castaneda.

I. *Vaccins vivants.*

Les deux vaccins vivants utilisés en pratique sont basés tous les deux sur le même principe : il existe une immunisation croisée entre les infections provoquées par les différentes fièvres exanthématiques.

Les malades guéris d'un typhus murin sont immunisés, non seulement contre ce typhus murin, mais aussi contre les autres typhus, en particulier le typhus historique et le typhus de Mexico. Et l'on utilisera un virus vivant de typhus murin pour vacciner contre le typhus historique, car le typhus murin est beaucoup moins grave pour l'homme.

La preuve de ce fait a été mise en évidence par les expérimentations pratiquées par les auteurs des deux méthodes.

Nicolle et Laigret (1932) étudient l'immunité croisée entre le virus murin de Toulon, le virus de Mexico et le virus historique, chez le cobaye; ils mettent en évidence l'immunité croisée existant entre ces différentes souches.

Lepine, peu après, confirme ces résultats. Les cobayes inoculés avec diverses souches murines présentent vis-à-vis du typhus historique une immunité manifeste, mais vraisemblablement destinée à disparaître avec le temps, alors que les cobayes ayant subi une atteinte de typhus historique semblent solidement immunisés contre ce dernier. D'après cet auteur, les souches de typhus murin doivent être classées en souches virulentes à fort pouvoir antigène, et souches peu virulentes à faible pouvoir antigène.

D'autre part, LEPINE met en évidence qu'une inoculation d'épreuve pratiquée sur un animal récemment immunisé et non suivie de réaction, renforce considérablement, et pour une période prolongée, l'état d'immunité de cet animal vis-à-vis de toutes les souches de typhus exanthématiques, quelle que soit leur orgine. Ceci nous amènera à faire des réserves, ultérieurement, sur les résultats publiés par G. BLANC, au sujet de la longue immunité chez des hommes vaccinés, mais qui ont été éprouvés peu après leur vaccination à l'aide de typhus murin.

G. BLANC étudia l'immunisation croisée, chez l'homme; il se servit en particulier de quatre souches de typhus murin, isolées à Casablanca, et caractérisées par leur faible virulence; elles ne donnent qu'une maladie bénigne à l'homme. Il a étudié l'immunité croisée de ces quatre souches de typhus murin entre elles, et aussi avec des souches de typhus murin isolées à Toulon, et avec le virus mexicain de ZINSSER. Les sujets infectés ont été éprouvés de douze jours à cinq ans après leur première atteinte. Dans tous les cas, l'immunité a été absolue. Et les épreuves au moyen de souches historiques, chez ces mêmes sujets, ont montré la même immunité absolue.

a) Vaccin BLANC.

Devant l'impossibilité, chez l'homme, de déclancher une infection inapparente par doses minimales

de virus pur (BALTAZARD), ces auteurs essayèrent de modifier le pouvoir agressif du virus vivant : seule la bile permet d'atteindre le résultat cherché.

Le virus bilié inoculé au cobaye, par voie intra-péritonéale, lui donne un typhus murin avec vaginalité; le virus est donc vivant. Inoculé dans la peau, l'animal fait toujours une infection inapparente, et acquiert l'immunité.

Chez l'homme, l'inoculation de virus bilié, même à forte concentration, injecté par voie intra-musculaire, ne donne que 20 % de réactions fébriles, alors que le même virus non bilié donne 90 % de réactions. A forte dilution, chez l'Indigène marocain, le virus bilié ne provoque qu'un nombre restreint de réaction (moins de 3 pour 1.000).

La bile agit non pas en tuant le virus, comme le prétendait M^lle^ RONSE, mais en l'atténuant : des expériences, en effet, montrent que l'homme a une sensibilité au moins mille fois plus élevée que celle du cobaye; or, le virus bilié infecte le cobaye.

Ce qui change, ce n'est pas la nature du virus, mais son mode de pénétration et de multiplication; on est en présence d'un phénomène physico-chimique, que l'on ne connaît pas, et que l'on peut désigner sous le terme vague « d'enrobement ».

On pouvait espérer que le virus bilié, s'il donnait

bien une maladie inapparente, devait conférer une immunité forte et de longue durée.

Des sujets vaccinés, n'ayant pas fait de réaction, ont été éprouvés de douze à deux cents jours après, avec des doses sûrement infectantes de typhus murin. Ils ont tous résisté. A signaler que ces vaccinés faisaient tous, alors, un clocher fébrile, pouvant monter à 40°, d'une durée de 1 à 2 jours, apparaissant 48 heures après l'inoculation d'épreuve. Cette signature du produit virulent serait la réaction locale à l'infection typhique, réaction rapidement jugulée et qui n'est pas suivie, comme chez le sujet réceptif, d'une maladie fébrile.

La durée de l'immunité, chez les vaccinés, serait la même que celle qui suit l'infection typhique fébrile; nous avons pu la mettre en évidence quatre ans après la vaccination.

Ce pouvoir préventif s'étend aussi au typhus historique : 10 sujets ayant résisté à l'épreuve au typhus murin ont été éprouvés au typhus historique (1/10 de cerveau de cobaye) ; aucun n'a réagi. L'immunité est de longue durée : 2 sujets éprouvés cinq ans et cinq mois après la vaccination sont immunisés contre le typhus historique.

Technique de la préparation.

Les auteurs ont utilisé successivement deux méthodes de préparation.

La *première préparation* du vaccin fut appliquée au Maroc, du 23 juin 1934 au 25 décembre 1938 ; il y eut plus de douze cent mille vaccinations.

Un cobaye mâle infecté de typhus murin est sacrifié en pleine réaction fébrile. Ses vaginales, sa rate, ses capsules surrénales, sont prélevées, broyées et diluées dans une petite quantité d'eau physiologique.

Au début des vaccinations, BLANC employait une dilution d'organes virulents du cobaye au 1/1.000, puis au 1/2.000 et même au 1/3.000. Le liquide virulent était additionné de 5 % de bile de bœuf stérile et, après agitation, laissé quinze minutes au repos; puis on injectait 1 cc. dans le deltoïde chez l'adulte, 1/2 cc. ou 1/4 de centimètre cube chez l'enfant, suivant l'âge.

Les réactions étaient très rares chez l'Indigène marocain. Il n'y avait pas d'inconvénient pour la collectivité ; mais on objectait que l'on risquait de créer des foyers de typhus murin qui pourraient produire de véritables épidémies pas intermédiaire d'ecto-parasites; toutes les recherches faites à ce sujet par les auteurs de la méthode ont montré que ces craintes étaient vaines.

Mais il y avait d'autres inconvénients :

— l'instabilité du virus; il faut pouvoir vacicner de grosses collectivités ; or, le virus est fragile, se détruisant rapidement. Un virus utilisé le matin n'a plus la même valeur quelques heures après.

— le virus n'est pas dosable, et les quantités de virus sont très variables suivant les cobayes.

Aussi Blanc a substitué à cette méthode de préparation une autre méthode plus perfectionnée.

Deuxième méthode de préparation du vaccin. —

Les meilleurs procédés pour obtenir du virus desséché ne permettent pas d'avoir un produit stable. Cependant, il existe dans la nature un état du virus où il se présente à l'état sec avec un pouvoir de conservation très élevé : les déjections de puce infectée.

Dyer avait montré que la puce du rat *(Xenopsylla Cheopis)* reste infectée toute sa vie et que ses déjections restent virulentes très longtemps.

Blanc et ses collaborateurs prouvent qu'après 2 ans, le virus contenu dans la crotte de puce a toujours la même virulence (essais faits sur l'homme).

Le titrage de la virulence d'un tel produit est aisé; si l'on nourrit des puces sur des rats infectés, on a

une culture régulière de rickettsias dans l'organisme de la puce, et le nombre de germes éliminés dans les fèces est à peu près constant.

Pour avoir une précision plus grande, on mélange les déjections de puces provenant d'un grand nombre de ces parasites. C'est ce mélange qui est titré. Le cobaye et le rat, dont la sensibilité est trop loin de celle de l'homme, sont de mauvais réactifs.

Par expérimentation humaine, les auteurs ont montré que 1/1.000 de milligramme est infectant; et ils adoptent comme quantité de virus pour une dose de vaccin, 1/100 de milligramme.

Au moment de l'emploi, les crottes de puce sont dissoutes dans un milieu tampon de pH 7,5, additionné de 1/150 de bile.

La technique de récolte des déjections est assez simple. Les puces étant infectées, au bout de deux semaines on épile des rats servant à les nourrir; les poils sont desséchés, et les déjections, recueillies facilement, sans technique particulière vis-à-vis des germes non typhiques qui pourraient s'y trouver, sont réparties en ampoules scellées dans le vide.

Quarante grammes de virus peuvent être au besoin produits par mois, sans difficulté (Institut Pasteur de Casablanca). La conservation du stock de virus se fait à 40°.

Application.

Le premier essai de vaccination a été fait au pénitencier de l'Adir, où il y eut 725 vaccinés. Dix sujets pris au hasard sont éprouvés quarante jours après : quatre font un typhus.

A Petitjean, après 8.000 vaccinations dans une seule journée, une épidémie locale cesse.

En 1938, après plus d'un million de vaccinations, une grave épidémie au Maroc s'arrête. Sur 8.000 militaires vaccinés, il y eut 1,08 % de réactions, et l'on signala 9 typhus dans les mois qui suivirent.

Les résultats de la vaccination de la garnison de Marrakech ont été publiés par JULLIARD. Sur 2.000 vaccinés, il y eut 22 typhus murins indiscutables et 6 pyrexies d'origine indéterminée. Chez ces vaccinés, on vit apparaître 9 typhus épidémiques, dont 2 mortels, entre un et six mois après la vaccination.

LAURENS, FORT et BERNIER rapportent les résultats de la vaccination des militaires de Casablanca. Il y eut 1.949 vaccinés, avec 24 réactions vaccinales certaines. Les malades firent cliniquement un typhus avec Weil-Félix positif, et des inoculations de sang de malade au cobaye et au rat déclenchèrent chez ceux-ci un typhus typique avec orchite. Ces réactions furent assez bénignes dans l'ensemble, durant de huit à quatorze jours en moyenne. Il faut signaler que

le pourcentage des réactions fut très inégal suivant les séries de vaccinés.

Entre un mois et demi et deux mois et demi après la vaccination, on vit 3 typhus historiques, dont 1 mortel.

D'autre part, il faut signaler l'expérience malheureuse du Chili, rapportée par PALACOS et CHAVY, où, sur 800 vaccinés, on vit 23 % de typhus murins graves, débutant entre le 5e et le 9e jour après la vaccination. Et MACHIAVELLO signale un cas de typhus historique mortel chez un vacciné qui avait réagi à la vaccination et fait un véritable typhus murin.

Peu d'Européens ont été vaccinés par cette méthode (116), et 13 % firent des réactions.

Avec la deuxième méthode par virus desséché, il y eut, jusqu'en juin 1939, 183.327 vaccinations, dont 57.848 militaires. Un grand nombre de vaccinés ont pu être suivis de près (militaires en particulier). Il n'y aurait eu que 5 réactions vaccinales sur le total des vaccinés.

Une trentaine d'Européens, à qui cette vaccination a été appliquée, n'ont présenté aucune réaction.

b) Vaccin LAIGRET.

Les premiers travaux ont été faits en 1936 par NICOLLE et LAIGRET, qui essayent de fabriquer un vac-

cin avec du cerveau de cobayes, puis du cerveau de rats, infectés de typhus murin, desséché et mis en suspension huileuse.

Mais, après la mort de NICOLLE, ce sont LAIGRET et R. DURAND qui mirent la technique au point. Après des essais négatifs d'atténuer le virus par vieillissement, et, s'inspirant des travaux de LAIGRET sur la vaccination de la fièvre jaune, ils utilisèrent l'enrobement du matériel virulent dans du jaune d'œuf.

Technique de la préparation.

Les rats de passage d'entretien du virus murin sont sacrifiés au 2e jour de la fièvre. Les cerveaux prélevés aseptiquement sont mis au frigidaire, et des cultures du sang et du cerveau du rat sacrifié sont pratiquées pour éliminer toute maladie étrangère.

Le cerveau est alors broyé avec du phosphate de soude anhydre et porté dans un dessicateur à vide, garni de chlorure de calcium fondu; la dessication est complète en trois heures. La poudre est enrobée dans du jaune d'œuf; les proportions sont de 8 cc. pour un cerveau sec. (LAIGRET ajoute en outre une quantité déterminée de bacilles d'Eberth, Para A et Para B préalablement tués par la chaleur.) Le tout est porté au dessicateur, broyé et comprimé en tablettes dont chacune équivaut à 20 doses; une dose

de vaccin équivaut à 1/200 de cerveau de rat + 3 milliards de bacilles typhiques et paratyphiques. Sous cette forme, le virus peut se conserver au moins une dizaine de jours à la température ordinaire.

Au moment de l'emploi, une tablette est broyée dans 20 cc. d'huile d'olive neutre et stérile, et la suspension huileuse inoculée dans la région de l'omoplate, à la dose de 1 cc. par personne.

Cette méthode a été améliorée récemment par ses auteurs; l'inconvénient de la première technique était l'impossibilité de titrer la quantité de virus vivant.

Alors que l'on n'avait pu jusqu'ici, sans de grandes difficultés, entretenir le virus typhique chez la souris blanche, LAIGRET a remarqué que certaines souches peuvent se conserver facilement, le passage se faisant par injection de cerveau dans le péritoine. Et il eut la surprise de voir apparaître, après un certain nombre de passages, chez la souris blanche des paralysies. D'autre part, la virulence du cerveau de souris semble rester constante.

Le titrage d'un virus adapté à la souris est alors facile; le cerveau broyé est injecté, à des dilutions variables, à la souris; l'unité virulente est la dose minima capable de provoquer des paralysies. Les cerveaux broyés gardent longtemps leur virulence : au moins 95 jours au frigidaire, et 7 jours à la température du laboratoire.

Le vaccin est fait en enrobant de jaune d'œuf les cerveaux desséchés; mais on supprime l'enrobage à l'huile, le titrage étant une garantie suffisante. On expérimenta le nouveau vaccin en en employant une. dix ou cent unités par dose, sans incident.

Pratiquement, l'auteur indique de faire aux Indigènes dix unités en une seule injection ; pour les Européens, il conseille une injection de vaccin complètement atténué, puis une dose d'une unité, puis une troisième injection de dix unités .

Application.

La vaccination type Laigret n'a été appliquée qu'en Tunisie ou à la frontière algéro-tunisienne ; les résultats ne furent publiés que par l'auteur et ses collaborateurs. Ils ne signalent que des succès.

En 1937, il publie le résultat de 32.000 vaccinations, et il signale 5 typhus murins vaccinaux. Cependant, on vit apparaître après la vaccination d'assez nombreux cas de typhus; pour l'auteur, il s'agit soit de typhus en incubation au moment de la vaccination et atténués par cette dernière, soit de pseudo-typhus.

Mais les vaccinés n'ont pas été suivis en général, et toutes les réactions ont été vues chez des sujets habitant les villes; il n'y aurait jamais eu aucune réaction chez les gens de la campagne.

On vaccina également 935 militaires : 3 typhus bénins vaccinaux et 3 cas de typhus épidémique survenus plus d'un mois après la vaccination furent signalés.

Au cours de l'épidémie de Sidi-Naceur, on vaccina la population de la région; à la 6e semaine, tout le monde est vacciné, et il n'y eut plus de cas de typhus.

Cependant, au Congrès d'Alger, en 1937, Laigret, dans une communication, signale que 3 % des vaccinés font une réaction fébrile dont l'incubation varie de huit à quinze jours et dure quatre ou sept jours; il s'agit de typhus murin très bénin. La réaction de Weil-Félix devient positive après cette fièvre; elle ne le devient jamais chez les vaccinés non fébriles.

Mais les réactions vaccinales sont parfois plus fréquentes, et en particulier, à la suite d'une poussée de réactions, le gouvernement tunisien interdit le vaccin en Tunisie; elles ont repris depuis. Le médecin-colonel Raymond, dans une récente conférence, rappelant ce fait, reproche au vaccin Laigret de n'être pas fixe et de varier dans sa virulence et dans son pouvoir protecteur.

S'inspirant de cette méthode, Belteanu et Constantinesco employèrent en Roumanie (1937) un vaccin par virus vivant enrobé, en utilisant du cer-

veau de cobaye infecté de typhus historique et enrobé dans l'huile. Ils aboutirent à un échec complet : le cobaye n'est pas immunisé, même si l'on utilise des doses considérables de virus; chez l'homme, sur 5 sujets ainsi vaccinés, 4 firent un typhus historique.

Combiesco (1937), employant du cerveau de cobaye infecté de typhus historique, broyé et enrobé dans de la lanoline, puis dans l'huile, a de meilleurs résultats. Des cobayes furent inoculés à grosses doses (jusqu'à 1/10 de cerveau) sans réaction; ils ne réagissent pas à l'épreuve. Chez l'homme, 1.500 individus furent vaccinés sans incident; leur Weil-Félix resta négatif et ils ne furent pas éprouvés.

Avantages des vaccins vivants

L'avantage de telles vaccinations est qu'elles confèrent une protection précoce et qui semble être d'assez longue durée; nous avons vu au début les essais de G. Blanc, avec cependant la rectriction que de tels sujets avaient déjà été éprouvés au typhus murin.

Cette protection précoce est due pour Blanc à l'état de prémunition, qui serait obtenu dès le 2e jour.

Dans l'infection typhique existe ce que Ed. Sergent et Parrot appellent « préséance »; cette préséance se retrouve chez les vaccinés par virus bilié,

et entraînerait la prémunition qui assure aux vaccinés une action efficace et presque immédiate de protection contre la maladie.

L'état de prémunition a été mis en évidence chez le cobaye par G. Blanc; inoculé de typhus historique et, quarante-huit heures après, de typhus murin, il ne fait pas de typhus murin (absence de virus murin dans l'encéphale, pas de réaction de Neill-Mooser).

C'est grâce à cet état que l'immunité obtenue est aussi précoce; Blanc dit : « Là où un virus est entré, la porte est fermée à un autre virus. »

Cependant, dans l'épidémie de Petitjean, sur huit mille vaccinés, on voit apparaître, entre le 16e et le 27e jour après la vaccination, 9 typhus historiques dont 3 mortels.

C'est dans cet esprit qu'a conclu l'enquête faite par le Comité d'hygiène de la S.D.N. en 1937, et à laquelle avaient collaboré la plupart des sommités médicales s'occupant du typhus. Les résolutions adoptées ont été les suivantes :

« Les virus vaccins vivants confèrent une protection précoce, que ce soit par prémunition seulement ou prémunition suivie d'immunité.

« Les virus vaccins vivants, lorsqu'ils provoquent l'infection, déterminent une protection plus forte et,

par cela même, de plus large extension que celle que peuvent donner les virus tués. »

Cependant, les experts ne sont pas enthousiastes pour l'emploi de vaccins vivants, qu'ils ne conseillent d'utiliser qu'au cours d'épidémies, les vaccins tués ne pouvant actuellement être produits en grande quantité.

Inconvénients des vaccins vivants.

Le principal inconvénient de toutes ces méthodes d'immunisation, qui ont pour but de provoquer une infection inapparente, a bien été mis en évidence par Weigl, qui dit :

« Si l'on applique qu'un vaccin faible vivant, les germes injectés sont aussitôt détruits en une proportion relativement élevée, souvent même énorme, des hommes vaccinés. Il n'y a donc pas, dans ce cas, d'infection inapparente ; les vaccinés n'acquièrent pas l'immunité.

« Par contre, en utilisant un vaccin fort on observe souvent une multiplication des germes injectés, et le résultat de la vaccination est typique, mais, souvent aussi, le typhus exanthématique devient mortel. La quantité de germes nécessaires pour atteindre le résultat cherché, c'est-à-dire l'infection inapparente, dépend de tant de circonstances qu'un dosage con-

venable de cette quantité est impossible. On en a une preuve suffisante par les nombreux cas déjà connus, non seulement de maladie, mais aussi de mort d'hommes vaccinés préventivement contre le typhus exanthématique avec des germes vivants. »

Malgré les méthodes de titrage utilisées par les auteurs des deux vaccins vivants, cette objection a toujours sa valeur, étant donné que la réceptivité des sujets au virus typhique présente des différences considérables. Elle varie chez l'homme de race à race (Arabes et Européens), et même à l'intérieur d'une même race suivant les différents individus.

Nicolle disait, lui aussi : « On ne manie pas impunément un virus vivant, quelques précautions préalables que l'on ait pu prendre pour assurer l'innocuité de l'essai. »

On pourrait en outre objecter, et les expériences de nombreux auteurs l'ont montré, que si l'immunité croisée existe de façon évidente, elle est presque toujours moins forte que l'immunité homologue dans les fièvres exanthématiques. « Les virus typhiques vaccinent les uns contre les autres. Le pouvoir vaccinant du typhus murin a moins d'étendue et moins de durée que celui du virus exanthématique historique. » (Nicolle).

D'autre part, on a reproché aux vaccins vivants de risquer de provoquer des foyers de typhus si, par

suite de circonstances favorables, le virus typhique murin pouvait être transmis à partir de sujets présentant des réactions fébriles ou même une maladie inapparente, à des sujets sains, par l'intermédiaire d'ecto-parasites (puces, et surtout poux). Tous les essais faits par BLANC pour infecter des ecto-parasites chez des vaccinés ont été négatifs. Mais, dans les premiers essais faits par NICOLLE et LAIGRET, ces auteurs avaient réussi à infecter des poux, nourris chez des vaccinés ayant présenté une réaction fébrile.

L'immunité provoquée par la vaccination ne semble exister que dans une relativement faible proportion de cas. BLANC, éprouvant récemment, dans un pénitencier, des vaccinés par sa dernière méthode, trouve que 60 % au moins résistent. Il est vrai que l'auteur a mis au passif toute réaction fébrile, même de courte durée, sans signe clinique de typhus, ni même Weil-Félix positif. Mais pour savoir combien ont été vaccinés en réalité, il faudrait soustraire, encore, le pourcentage des immunisés par atteinte antérieure, toujours très élevé dans les pénitenciers indigènes.

II. *Vaccins tués.*

Les vaccins tués employés en pratique sont au nombre de deux :

— Le vaccin de Zinsser & Castaneda, fabriqué à partir d'une souche murine de Mexico, que nous verrons rapidement, car s'il provoque une immunité satisfaisante contre le typhus mexicain, il n'a que peu d'intérêt dans le typhus historique européen, qui nous intéresse surtout. Nous l'étudierons donc en premier lieu, bien qu'il ait été découvert bien après le suivant.

— Le vaccin de Weigl nous occupera plus longuement; il a une valeur incontestée, est employé depuis longtemps, et a à son actif des applications sur grande échelle.

a) Vaccin de Zinsser & Castaneda.

En 1930, ces auteurs utilisent des émulsions vaginales de cobaye infecté de typhus murin de Mexico et stérilisées au formol; mais chaque animal fournit de toutes petites quantités de matériel virulent.

L'infection du rat, par voie péritonéale, provoque, outre la réaction vaginale, un développement des rickettsias dans les cellules endothéliales tapissant la cavité péritonéale. Mais, bien que ces éléments existent en grand nombre à l'intérieur des cellules, on en trouve relativement peu dans l'exsudat.

Les auteurs pensent que ce fait était dû à une rapide phagocytose par les leucocytes.

Zinsser et ses collaborateurs essayèrent alors diverses méthodes pour réduire cette activité phagocytaire des globules blancs :

— Les rats furent d'abord soumis à des régimes carencés en vitamine, pour réduire leur résistance aux infections ;

— Une deuxième méthode consistait à injecter du benzol, quelques jours avant l'injection du matériel virulent ;

— Finalement, et c'est la méthode actuellement employée, les rats furent exposés aux rayons X pendant une heure (600 *r* unités), immédiatement avant d'être infectés.

Les rats meurent environ sept jours après leur inoculation, et l'exsudat péritonéal est alors extrêmement riche en rickettsias libres.

La cavité péritonéale des rats infectés et irradiés est lavée avec une solution formolée à 0,2 %, puis les vaginales sont broyées dans une solution formolée identique. Chaque rat donne ainsi 20 cc. de suspension vaccinale. Ces émulsions ont un milliard de rickettsias par centimètre cube.

Castaneda (1937) tente de préparer ces émulsions en partant de gros animaux (cobayes, lapins, moutons), infectés par voie péritonéale et irradiés aux rayons X. Il obtient un développement massif de

rickettsias en maintenant la température du corps de ces animaux au-dessous de 38°. Cette méthode ne fut pourtant pas suivie d'applications pratiques.

A signaler, enfin, que VARELA et PARADA GAY, s'appuyant sur la découverte de MOOSER que la pullulation de rickettsias s'accomplit en présence d'un endothélium et de sang frais, injectent par voie péritonéale, en même temps que le produit infectant, une certaine quantité de sang frais. Le produit de lavage du péritoine est secondairement centrifugé pour éliminer le sang et avoir une émulsion de rickettsias purs.

Application.

a) Le vaccin fut d'abord expérimenté *chez l'animal :*

— contre le typhus murin ; les premiers essais n'avaient abouti qu'à des résultats imparfaits; mais dès que l'on eut des émulsions suffisamment riches, les animaux vaccinés furent parfaitement immunisés et résistèrent à l'inoculation d'épreuve.

L'immunité semble cependant de courte durée ; pour KEMP, elle ne dépasserait pas quatre mois.

— Contre le typhus historique : des expériences d'immunisation croisée entre le typhus historique et le typhus mexicain avaient été faites par NICOLLE

et Laigret, puis par H. Sparrow ; elles avaient toutes mis en évidence qu'un cobaye qui avait fait un typhus murin mexicain était immunisé contre le typhus historique.

Mooser et Sparrow, les premiers, tentèrent de protéger, sans succès, des cobayes avec le vaccin de Zinsser & Castaneda contre le typhus historique. Varela et Pareda, utilisant des émulsions plus riches, réussirent à immuniser la moitié des cobayes. Plus récemment, en 1938, Erwig Schweickhardt rapporte un essai de vaccination chez le cobaye, avec un tiers de succès.

L'immunisation contre le typhus historique avec un tel vaccin est donc très faible, expérimentalement; c'est pourquoi les auteurs de la méthode ont essayé de préparer un vaccin par la même technique, en partant de virus européens épidémiques et murins; tous les essais tentés en ce sens ont échoué.

b) *Chez l'homme :*

Cette vaccination a été appliquée au Mexique pour protéger les populations contre le typhus mexicain qui sévit en ce pays. Mais ces vaccinations ont été appliquées, jusqu'ici, sur échelle réduite.

Casco, le premier, rapporte les observations de douze vaccinés qui furent éprouvés; trois seulement firent un typhus.

Varela publie, quelques années après, huit mille vaccinations sans incident; mais il ne donne pas de résultats tardifs.

Almazan rapporte, en 1936, quatre mille vaccinations sans incident; mais il déclare que le petit nombre de personnes vaccinées ne permet pas de porter un jugement sur l'efficacité d'une telle vaccination.

Plus récemment, en 1938, Schweickhardt publie un rapport de Varela, au sujet de la vaccination de 2.153 personnes appartenant au personnel médical ou détenus dans un pénitencier sur lequel sévit une épidémie de typhus, entretenue par les rats. Sur toutes ces personnes exposées à la contagion, une seule fit un typhus, et il fut très bénin.

Enfin, Veintemillas (1939) employant une émulsion ayant 5 milliards de rickettsias par centimètre cube, immunise douze personnes n'ayant jamais eu le typhus (prouvé par test intra-dermique). Le Weil-Félix n'est pas modifié douze jours après. Eprouvés alors avec une émulsion de vaginale (25 doses infectantes pour le cobaye, et l'on admet que le cobaye est cent fois moins sensible que l'homme), il trouve que 9 sont parfaitement protégés ; 3 font une réaction légère.

La vaccination fut essayée dans un petit nombre de cas, contre le typhus historique, sans succès ;

Herzig, collaborateur de Weigl, déclarait d'ailleurs récemment, sur ce sujet : « Seule l'application de vaccin tué homologue et polyvalent peut donner de bons résultats. L'application de vaccin hétérélogue (immunisation avec le vaccin de Zinsser contre le typhus historique) est erronée; d'ailleurs, de nombreux esais avec un résultat négatif le prouvent suffisamment. »

b) Vaccin de Weigl.

Weigl, en 1920, s'inspirant des travaux de Da Rocha Lima, eut l'idée d'essayer d'infecter des poux en leur inoculant par voie rectale un matériel riche en rickettsias.

Il compara l'infection des poux nourris sur un typhique, et de ceux qui avaient été infectés expérimentalement : dans le premier cas, 46 % des poux s'infectent, dans le second 95 %; d'autre part, cette deuxième méthode ne nécessitait pas la présence de malades.

Aussi l'auteur mit au point cette technique, qui est employée sur grande échelle à l'Institut de Lwow.

On inocule au pou, au moyen d'une pipette de verre effilée très fine, un produit virulent, riche en rickettsias; mais pas trop cependant, le pou, dans ce dernier cas, décédant rapidement sans multiplication

des rickettsias. Le produit inoculé est actuellement la suspension presque pure de rickettsias qui sert à préparer le vaccin.

L'animal meurt après une huitaine de jours; les rickettsias se sont considérablement développés, à l'intérieur de l'intestin; il s'agit d'une véritable culture.

On dissèque alors l'animal ; on sectionne à ses deux extrémités son tube digestif, qui est prélevé et broyé dans une solution phéniquée.

Weigl ayant imaginé une technique lui permettant de compter les rickettsias, on dilue l'émulsion obtenue, de façon qu'elle contienne 1 milliard de germes par centimètre cube.

Chranowski et Mosing ont récemment proposé une petite modification, pour augmenter la production du vaccin ; ils ont mis en évidence la longue conservation des rickettsias dans les déjections de pou; elles se conservent intactes plus de six ans. Ils ont proposé alors d'employer ce matériel pour fabriquer un vaccin tué. La richesse en rickettsias de ces déjections est les deux tiers de celle de l'intestin de pou.

Les premiers essais ont provoqué des incidents, car il se produisait souvent des suppurations locales à la suite de telles injections; mais par centrifugation.

ces auteurs ont réussi à obtenir un produit ayant une propreté suffisante.

Et le vaccin de WEIGL est en partie produit en mélangeant des intestins de poux infectés avec des déjections de ces mêmes poux, ce qui permet une augmentation de sa production.

Les injections de ce vaccin se font en trois fois à des intervalles de trois à cinq jours.

La quantité injectée fut variable : au début, WEIGL fabriquait son vaccin de telle sorte qu'il utilisait : 25 + 50 + 100, c'est-à-dire en tout la valeur de 175 intestins de poux phéniqués. Depuis 1932 il n'emploie plus que 120 poux en tout, et, récemment, n'en utilise que 90.

Le prix de revient de ce vaccin étant très élevé, pour des raisons d'économie on essaya d'utiliser des doses plus faibles encore. RADLO rapporte le cas de 14.000 vaccinés dont un quart reçut de 1 à 10 poux, la moitié de 10 à 20 poux, et le dernier quart de 20 à 90. On n'a remarqué aucune différence dans l'immunité de personnes vaccinées avec des faibles, moyennes et fortes concentrations de rickettsias. On vit survenir 5 typhus chez ces vaccinés entre deux mois et trois ans après la vaccination : 1 chez un vacciné avec un pou, 2 chez des vaccinés avec cinq poux et 2 chez des vaccinés avec quatre-vingt-dix poux. Tous ces typhus furent bénins.

Pratiquement, pour la vaccination de la population dix poux sont suffisants; les doses massives sont réservées au personnel médical.

Weigl essaya également d'injecter du vaccin vivant (émulsions de Rickettsia Prowazeki), après avoir fait une petite dose de vaccin tué (Herzig, 1939). Quoique cette méthode réduise au minimum tous les risques de la vaccination par germes vivants, il n'est pas impossible, comme le remarque Weigl, qu'elle donne exceptionnellement lieu à des surprises inattendues et fâcheuses, et l'auteur semble l'avoir abandonnée.

Les réactions après la vaccination sont nulles en général ; il existe parfois un peu de céphalées, un petit clocher thermique à 38°. Mais on signale des incidents plus graves, absolument exceptionnels (choc avec dyspnée, cyanose, tuméfaction locale importante) ; tout régresse d'ailleurs rapidement.

L'immunisation produite par un tel vaccin est évidemment uniquement homologue et ne protège que contre le typhus historique épidémique et non contre le typhus murin. C'est ainsi que la plupart des médecins travaillant à l'Institut Pasteur de Tunis, quoique vaccinés par la méthode de Weigl, firent un typhus murin en étudiant cette affection.

On a d'ailleurs pu produire par la même méthode, mais en partant de matériel virulent murin, un vaccin

analogue qui immunise contre le typhus murin. Les essais furent faits en particulier par Mme Sparrow en 1935; elle a remarqué que les rickettsias du typhus murin, ainsi cultivées, présentent une diminution de leur pouvoir infectant; elles gardent pourtant une virulence non négligeable pour l'homme; elles gardent intact leur pouvoir vaccinant.

D'après Weigl, il vaut mieux fabriquer ce vaccin avec des souches de typhus épidémique isolées dans les pays où le vaccin doit être employé. Dans l'essai fait en Algérie, et que nous relatons plus loin, on s'est servi en partie de souches tunisiennes et algériennes. En Pologne, Weigl fabrique deux vaccins avec des souches typhiques isolées dans les régions à l'est et à l'ouest de la Vistule, et qui sont utilisées dans ces deux régions différentes.

Application.

Les essais de vaccination au moyen du vaccin de Weigl sont très nombreux :

Une des premières preuves de sa valeur fut apportée par les garçons de laboratoire de l'Institut de Lwow, qui, vaccinés par cette méthode, peuvent nourrir sans inconvénient des poux infectés placés sur eux.

Nicolle, en 1932, éprouve des animaux (cobayes

et singes) puis des hommes vaccinés; aucun ne réagit; tous sont donc immunisés.

Gadjos et Tchang rapportent le cas de 230 prêtres et religieuses des missions catholiques de Chine; chaque année, un haut pourcentage décédait de typhus. Depuis que tous furent vaccinés, de 1931 à 1935, on ne signala aucun cas de typhus.

Weigl (1933) publie le résultat de 6.000 vaccinations pratiquées chez des personnes que leur profession mettait constamment en contact avec des typhiques (personnel médical, sanitaire). Aucun cas de typhus ne fut constaté chez ceux qui avaient été vaccinés suivant les règles. On vit, par contre, d'assez nombreux cas de typhus, lorsque la vaccination avait été faite chez des malades en incubation; mais, dans ces derniers cas, tous les typhus furent bénins et de nombreuses formes très frustes.

Mosing, en 1938, dans un rapport général sur le typhus en Pologne, déclare que 120.000 personnes ont été vaccinées depuis dix ans en Pologne. La proportion de typhus chez les vaccinés est de 0,09 %; tous ces typhus furent bénins; il n'y eut à signaler aucun décès. L'immunité consécutive à la vaccination serait à peu près la même que celle qui suit le typhus exanthématique lui-même; car même un typhus typique et grave ne confère pas une immunité absolue : Weigl, par exemple, a eu deux fois le typhus épidémique.

Plus récemment en Ethiopie, MARIANI (1939) signale, sur 13.076 vaccinations, quelques accidents locaux : 0,5 % de phlegmons, et quelques réactions générales : dans 3 à 4 % des cas, clocher thermique à 38 ° 5, dans 0,6 % des cas, réactions plus sérieuses.

Chez les vaccinés, il vit 8 typhus, dont 4 chez les personnes n'ayant reçu qu'une ou deux injections; les autres apparurent tout de suite à la fin des injections; un seul cas éclata vingt-six jours après la 1re injection. Il ne publie pas les résultats éloignés de cette vaccination, faute de recul.

A la suite de la conférence internationale qui eut lieu à Genève en 1937, au sujet de la vaccination contre le typhus, et dont nous avons déjà parlé, le Dr Ed. SERGENT avait proposé aux auteurs des trois méthodes de vaccination contre le typhus épidémique européen, d'expérimenter leur vaccin en Algérie.

WEIGL accepta et envoya du vaccin, dont les trois doses représentaient 105 intestins de poux (60 de virus polonais, 30 de virus tunisien, et 25 de virus algérien).

Une région très peuplée des Hauts-Plateaux, près de Sétif, fut dénombrée; on établit le plan de tous les douars, et dans chaque douar celui de toutes les maisons particulières. Dans chaque maison on releva les noms, l'âge approximatif et la parenté de tous les occupants; on leur assigna à chacun un numéro.

A chaque individu fut fait un étalement sanguin pour éliminer le paludisme et la fièvre récurrente, et une prise de sang permettant de pratiquer un Weil-Félix. Tous ceux dont le Weil-Félix fut positif, considérés comme convalescents d'un typhus récent, furent éliminés.

On pratiqua alors la vaccination des habitants de cette région, en laissant un certain nombre de gourbis non vaccinés pour servir de témoins. En outre, il y eut dans chaque maison un certain nombre d'individus qui, n'étant pas là le jour de la vaccination, ne furent pas vaccinés.

C'est ainsi qu'en juin 1938, 2.268 sujets furent vaccinés et 2.078 servirent de témoins.

Un médecin resta sur place et observa les réactions post-vaccinales; elles furent nulles. On étudia d'autre part l'augmentation du Weil-Félix chez une partie des vaccinés; elle existe dans un petit nombre de cas ,est peu importante, toujours fugace.

Puis ce médecin, remplacé après six mois par un auxiliaire médical, put, étant constamment sur place, visiter les malades de cette région et déceler les cas de typhus; outre la clinique, des examens de laboratoire faciles à faire, et ayant d'autant plus de valeur que l'on pouvait les comparer aux résultats antérieurs, permettaient d'affirmer le diagnostic.

L'expérience n'est pas terminée, mais depuis près

de deux ans que cette population est vaccinée, on ne vit pas un cas de typhus chez les vaccinés, et une quinzaine de cas chez les témoins.

L'immunisation semble ici de longue durée. On peut supposer qu'après la vaccination, les sujets sont doués d'une certaine immunité de courte durée, mais, vivant dans un foyer endémique, ils font de temps en temps des infections larvées et inapparentes qui renforcent leur immunité; c'est une hypothèse, mais elle permettrait d'expliquer qu'en Afrique du Nord, ce vaccin semble provoquer une immunité de plus longue durée qu'en Europe.

Discussion de la valeur des résultats.

Le pouvoir immunisant d'un tel vaccin a été très discuté; le fait qu'il agit sur la souche homologue seulement, fait dire à Blanc qu'un vaccin sans action sur un virus si proche de celui qui l'a formé, ne doit avoir qu'une action faiblement préventive, même contre celui-ci.

Nicolle, quelques années auparavant, faisait déjà des réserves : « Le pouvoir protecteur du vaccin de Weigl est certain; l'immunité conférée ne paraît pas de longue durée; elle n'est peut-être pas constante. »

Mais les auteurs polonais prétendent que toutes ces objections sont dénuées de fondement. L'immu-

nité, peut-être plus longue à s'établir que dans les vaccins vivants, dure plusieurs années; aussi proposent-ils, lorsque l'on vaccine un sujet probablement infecté, d'associer au vaccin la séro-prophylaxie. Ils font d'ailleurs remarquer que la vaccination, si elle n'arrête pas l'évolution de la maladie chez un sujet en incubation, fait disparaître les rickettsias virulentes de son sang. Un tel sujet n'est donc plus contagieux, et la vaccination d'une population au moyen du seul vaccin de Weigl suffit à arrêter une épidémie; il suffirait même de vacciner 30 % d'une population pour voir s'éteindre le foyer épidémique.

Herzig, dans une revue générale de la question, déclare que cette vaccination n'offre que des avantages :

— Elle est toujours à la disposition des médecins, sous une forme prête pour l'utilisation constante, conservant ses propriétés pendant des années.

— La vaccination peut être entreprise partout dans les circonstances les plus variées et par chacun.

— Elle est tout à fait inoffensive.

— Il n'y a pas de phases négatives chez l'homme vacciné en période d'incubation.

Il est possible d'appliquer n'importe quel procédé d'immunisation combinée, passive ou active, même chez l'homme déjà infecté.

— Il est facile de fabriquer un vaccin homologue contre les variétés et les types de typhus exanthématiques des différents pays.

Un petit inconvénient pratique est la nécessité d'injecter en plusieurs fois ce vaccin ; si c'est peu important dans les milieux médicaux ou militaires, il n'en est pas de même dans d'autres conditions, chez les indigènes d'Afrique du Nord par exemple, en grand nombre nomades et assez peu disciplinés.

Mais le principal inconvénient est, en fait, la difficulté de préparation d'un tel vaccin; l'Institut de Lwow, qui est la seule organisation spécialisée dans sa préparation, ne peut traiter que 3.000 poux par jour.

Le prix de revient d'un tel vaccin est donc forcément élevé, et cela empêche son emploi sur une très vaste échelle.

Le nombre de poux de plus en plus réduit, employés dans chaque dose, pour des raisons d'économie, fait ainsi que l'on est arrivé à se servir d'un vaccin peu riche en antigènes; il perd donc une partie de ses propriétés immunisantes, et cela peut expliquer une partie des échecs.

II. Immunisation passive.

Depuis très longtemps on croyait que le sérum de malades convalescents de typhus, pouvait rendre des services dans la thérapeutique du typhus; il fut très souvent employé avec des succès variables.

Nous allons étudier la valeur du sérum de convalescent comme moyen d'immunisation passive; puis nous verrons toutes les tentatives faites en vue d'obtenir, chez l'animal, un sérum anti-exanthématique expérimental.

1. Sérum de Convalescent.

Nicolle, le premier, prouva que le sérum d'individus ayant guéri du typhus présente des propriétés neutralisantes à l'égard du virus exanthématique.

Il montra également que le pouvoir protecteur du sérum humain atteint son maximum dans les jours qui suivent la défervescence et qu'il commence à fléchir dès la 4^{e} semaine, bien qu'il persiste habituellement très longtemps. Cela fut confirmé par les travaux de Weil et Breinl.

Expérimentalement, le sérum de convalescent exerce une action protectrice sur l'infection du cobaye (Nicolle et Conseil), mais à condition d'être injecté peu après le matériel virulent (Dœr et Schnabel).

Ces notions générales ont conduit à essayer le sérum de convalescent, soit comme prophylaxie, soit comme traitement du typhus.

A. *Rôle prophylactique.*

Il a été utilisé par Nicolle et Conseil dès 1910, il a rendu, depuis, les plus grands services.

Des individus en imminence de typhus à la suite d'une contamination certaine (personnel médical traitant, personnel de laboratoire piqués par un pou infecté), ont été protégés par une injection de sérum de convalescent (une fois 20 cc., ou deux fois 10 cc.).

C'est une méthode précieuse, mais :

— Elle ne peut être appliquée que dans les cas où il s'agit d'arrêter une infection certaine en incubation ;

— Il est difficile d'obtenir un bon sérum préventif ;

— La séro-protection ainsi obtenue est de courte durée.

Un seul échec de la méthode a été publié par Decourt et Sallard en 1930 : ils ont trouvé que des inoculations prophylactiques répétées avec ce sérum n'avaient pu protéger cinq médecins et infirmiers, qui eurent des attaques sévères de la maladie, dont une mortelle.

B. *Rôle thérapeutique.*

Les premiers, Legrain de Bougie, en 1895, et Raynaud d'Alger, en 1896, publient des résultats encourageants du traitement du typhus par le sérum de convalescent; il existe à la suite de ces injections une amélioration nette de l'état général sans, cependant, raccourcissement de la durée de la maladie.

Depuis ces deux auteurs, le sérum de convalescent a été très souvent employé, avec des résultats très variables; la majorité des publications donnent des résultats décevants ; une telle thérapeutique ne semble pas arrêter l'évolution de la maladie ni en diminuer sensiblement la gravité. Et Nicolle pouvait dire : « J'ai démontré par des expériences nombreuses, et ceux qui m'ont suivi ont confirmé mes conclusions : le sérum des malades convalescents de typhus ne présente pas de propriétés curatives vis-à-vis de la maladie. »

Mais il est souvent extrêmement difficile d'appré-

cier la valeur d'une séro-thérapie, en particulier de la séro-thérapie du typhus.

Quelques publications font l'éloge de cette thérapeutique; G. Monvoisin, en 1919, rapporte le résultat de l'application de ce traitement chez les malades du camp de prisonniers de Wittenberg (1915); malgré des conditions hygiéniques déplorables, l'absence de médicaments, une trentaine de typhiques traités par ee sérum présentèrent un abaissement marqué de la température, une diminution de la fréquence du pouls, une amélioration notable de l'état général; et pourtant il injectait seulement 1 à 2 cc. de sérum de convalescent par voie intra-veineuse (le maximum injecté a été 8 cc.)

Ce moyen thérapeutique est toujours employé ; nous avons pu connaître, en particulier, les résultats d'essais très intéressants faits actuellement à Alger.

Il existe à l'Institut Pasteur d'Alger un service de sérum de convalescent dirigé par le Dr Béguet; ce Service, extrêmement perfectionné, permet d'avoir un stock important de sérum de convalescent, et d'en mettre d'importantes quantités à la disposition des médecins traitants. De nombreux malades ont pu être ainsi traités dans toutes l'Algérie, et surtout dans le Service des contagieux d'Alger, dirigé par le Dr Lemaire, qui publia les résultats obtenus.

Les quantités injectées sont importantes : 100, 200

centimètres cubes, et souvent plus ; diverses voies d'introduction ont été essayées : voie sous-cutanée intra-musculaire, intra-veineuse (après avoir toujours vérifié, dans ce dernier cas, si le sérum injecté n'agglutinait pas les hématies du sujet receveur). Le sérum est injecté le plus précocement possible, à des doses relativement massives d'emblée, qui peuvent être répétées les jours suivants s'il y a lieu.

Il semble que, dans ces conditions, le sérum, s'il est injecté assez précocement, a un rôle favorable sur l'évolution de la maladie. L'effet le plus souvent observé est le rétablissement de la diurèse, avec abaissement du taux de l'urée sanguine; mais s'agit-il, là, d'une action due au sérum ou au rôle proprement spécifique du sérum anti-exanthématique. On note également, assez souvent, une amélioration de la symptomatologie générale et fonctionnelle, mais sans modification sensible de la courbe fébrile, ni réduction de la durée de la maladie. Cependant, dans quelques cas on remarque une amorce de la défervescence qui suit immédiatement les injections de sérum, sans raccourcissement de la courbe, qui présente alors une chûte en lysis plus accentuée.

Dans l'ensemble, donc, les résultats du traitement par sérum de convalescent sont assez décevants. Les meilleurs résultats publiés sont ceux de P. Durand, qui injecte par voie rachidienne environ 25 cc. de sérum de convalescent. Il publia, en 1932, douze cas

sur lesquels la moitié firent leur apyrexie entre le 8e et le 10e jour; mais il faudrait craindre les chocs possibles, et cette méthode ne semble pas avoir eu depuis, d'autres applications.

Cantacuzène (1919) avait utilisé le sérum de convalescent renforcé par des inoculations de sang virulent; les malades faisaient seulement des réactions légères, à l'injection. Mais, outre le peu de facilité de préparation d'un pareil sérum, celui-ci était souvent doué de propriétés hémolytiques considérables pour les hématies lavées d'homme normal; les résultats thérapeutiques n'étaient pas meilleurs.

Enfin, Weigl propose de remplacer le sérum de convalescent par le sérum de ses vaccinés, dans le traitement séro-prophylactique du typhus; les résultats seraient aussi bons dans un cas que dans l'autre.

Il nous faut seulement signaler, pour être complet, les essais de traitement par sang total de convalescent : Buissière, en 1916, injecte à des malades 20 centimètres cubes de sang de convalescent, avec des résultats assez bons, mais qui ne sont guère probants. En Perse d'ailleurs, Babalian prétendait avoir d'aussi bons résultats en traitant ses malades par autohémothérapie.

2. Sérums expérimentaux.

Les difficultés pour obtenir un bon sérum de convalescent, et l'espoir d'avoir de meilleurs résultats en hyperimmunisant contre le typhus un animal, ont fait que, depuis longtemps, on a essayé d'obtenir un sérum expérimental anti-exanthématique chez l'animal.

Nicolle et Blaizot, les premiers, choisirent le cheval, puis l'âne, et leur injectèrent par voie veineuse des organes virulents de cobayes (sang, émulsions de rates et de capsules surrénales) à doses virulentes croissantes. L'animal était saigné après deux mois et demi de ce traitement

Avec ce sérum, les auteurs obtenaient expérimentalement, chez le cobaye, un certain pouvoir immunisant, analogue à celui du sérum de convalescent.

Chez l'homme, les premiers essais furent encourageants : Potel publia de nombreux cas favorables, chez des typhiques ainsi traités, avec défervescence entre le 8e et le 12e jour, amélioration des signes fonctionnels et généraux.

Poirson donne aussi de bons résultats chez les Indigènes tunisiens; mais ses malades n'étaient pas suivis régulièrement (il les voyait seulement une fois par semaine).

Nicolle, rapportant ces résultats, donnait comme règle de traitement : « Commencer le traitement sérothérapique dès le début de l'affection, sitôt le diagnostic posé ou seulement soupçonné; renouveler les doses jusqu'à la défervescence. »

Mais les résultats ultérieurs ne furent pas aussi bons; en 1919, Cantacuzène et Ciuca ne publient que des échecs. La préparation de ce sérum est abandonnée depuis longtemps.

En 1925, Nicolle et Conseil font un autre essai en infectant l'âne par voie cérébrale, au moyen d'émulsion de cerveau de cobaye; malgré les très grosses doses employées (jusqu'à un cerveau entier), ils n'obtiennent pas des résultats appréciables.

Mosing, en Pologne, prépare un sérum en infectant des brebis avec des émulsions pures de rickettsias, provenant d'intestins de poux; il obtient ainsi un sérum qui agglutine le protéus X-19 au 1/600. Un tel sérum a un pouvoir préventif indiscutable, aussi bien chez le cobaye que chez l'homme. Il a été essayé, au point de vue curatif, chez 48 malades : 20 à 30 cc. sont injectés par voie intra-musculaire. Il y a amélioration nette des signes fonctionnels, sans, cependant, raccourcissement de la courbe de température; il semble toutefois qu'il y ait une diminution de la mortalité.

Enfin, Olgierd et Krukowski utilisèrent un sé-

rum de lapin immunisé avec des cultures pures de rickettsias sans succès.

Une seule tentative semble avoir donné de meilleurs résultats : c'est le sérum préparé par Zinsser & Castaneda, depuis 1933, par injection au cheval de leur suspension vaccinale.

Expérimentalement, chez le cobaye ce sérum a des propriétés immunisantes indiscutables vis-à-vis du typhus murin de Mexico.

Vis-à-vis du typhus historique européen, les résultats sont moins satisfaisants :

— Giroud injecte 1 cc. de sang virulent + 2 cc. de sérum, et n'obtient qu'une protection imparfaite.

— Zinsser, faisant ultérieurement des essais analogues, a de meilleurs résultats confirmés par

— Samuel H. Zia, quant au rôle préventif. Lorsque la maladie est déclarée (souche de Perping), l'injection de sérum raccourcit la courbe thermique, par rapport à celle des cobayes témoins.

Le sérum a été appliqué à l'homme au Mexique; il semble donner des résultats encourageants et satisfaisants dans les formes moyennes et bénignes, mais il ne paraît pas exercer des effets curatifs manifestes sur les formes graves du typhus. La Commission nommée au Mexique pour l'étude de son application regrette de n'avoir eu qu'un petit nombre de

cas à étudier, et conclut que ce sérum a un effet curatif indiscutable, mais il ne raccourcit pas la période fébrile.

En Algérie, ce sérum fut essayé comme moyen curatif dans le typhus historique. Le Dr Lemaire rapporte 20 cas traités de cette façon : 40 à 100 cc. étaient injectés par voie intra-veineuse, en y adjoignant la même dose par voie sous-cutanée. Dans les cas favorables, on observe une légère défervescence amorçant le lysis de façon précoce et une amélioration de l'état général, portant principalement sur les phénomènes nerveux; la durée de la période fébrile n'est pas sensiblement raccourcie, mais la convalescence est amorcée plus tôt. L'auteur conclut en disant que « les effets physiologiques tendent à lui laisser supposer que le sérum exerce une action bactéricide, en débloquant le système réticulo-endothélial envahi par les rickettsias, plutôt qu'une action anti-toxique. »

Bustamente et Verda, ainsi d'ailleurs que Zinsser et Castaneda, préparent un sérum concentré, en partant du sérum de cheval; il est précipité par de l'eau bouillie, pour isoler sa fraction globulinique particulièrement riche en anticorps ; ils obtiennent ainsi un sérum agglutinant le protéus X - 19 au 1/5.000.

Le pouvoir protecteur est parfait chez le cobaye.

Chez l'homme, ce sérum fut essayé surtout à titre séro-prophylactique; c'est ainsi que, dans l'épidémie de San-José-del-Pacifico, 7,6 % des sujets immunisés firent un typhus avec mortalité nulle, alors que les vaccinés eurent 23,01 % de typhus, avec une mortalité de 66 %.

Ce sérum a été employé aussi au point de vue curatif; Erwin Schweickhardt, dans un travail sur la question, rapporte les cas de 20 malades traités de la sorte. Le sérum était injecté à la dose de 10 à 20 cc. par jour, jusqu'à un total de 100 à 150 cc. (voies sous-cutanée et intra-musculaire). Sur 20 traités, 13 eurent une évolution favorable avec nette amélioration de tous les symptômes et surtout apyrexie entre le 8e et le 10e jour.

Les méthodes de vaccination antityphiques sont l'objet d'assez violentes controverses ; aucune n'est parfaite.

Il semble que les vaccins tués sont en principe supérieurs aux vaccins vivants; leur gros avantage pratique est qu'ils sont inoffensifs, et l'on ne risque pas, en les utilisant, de provoquer des réactions plus ou moins graves et assez fréquentes.

D'autre part, le vaccin tué est facilement dosable; on connaît exactement le nombre de germes injectés; l'immunisation provoquée, évidemment variable suivant les individus, sera toujours comprise entre cer-

tains taux, elle existera pratiquement à peu près toujours, si la quantité d'antigène injecté est suffisante.

Peut-être sera-t-elle de plus longue durée chez le vacciné qui a fait une infection inapparente, encore plus chez celui qui aura fait un typhus murin vaccinal; mais avec les vaccins vivants, on ne peut savoir si l'infection que l'on cherche à provoquer a vraiment existé, et rien ne permet d'affirmer qu'un sujet vacciné est vraiment immunisé.

La grosse difficulté des vaccins tués est d'injecter une quantité d'antigène suffisante. Nous avons vu que c'est à cette insuffisance qu'est dû l'échec de toute une série de vaccins tués.

Il faut pouvoir se procurer des quantités importantes de germes spécifiques sous forme concentrée, à défaut de les obtenir à l'état pur.

Nous avons vu que trois procédés classiques s'efforcent d'arriver à ce résultat :

— Weigl infecte des poux par voie rectale.

— Zinsser diminue la résistance des rats par irradiation de rayons X, et les infecte par voie péritonéale. Il recueille les rickettsias par lavage du péritoine.

— Un grand nombre de chercheurs, enfin, uti-

lisent dans ce but des cultures de rickettsias dans différents milieux.

Mais toutes ces méthodes ont des inconvénients :

— Le pou est un excellent « milieu » pour les rickettsias du typhus historique et pour celles du typhus murin; il fournit le moyen d'obtenir directement la plus grande quantité de ces germes sous le plus petit volume. Mais les difficultés de l'élevage, de l'inoculation, de la dissection d'un nombre énorme de ces ecto-parasites, exigent un travail considérable d'un personnel nombreux et très spécialisé. Le prix de revient des rickettsias est dès lors extrêmement élevé, et le vaccin de Weigl, malgré tout l'intérêt qu'il présente, reste un produit de luxe.

— Il ne semble pas que les rats traités par Zinsser soient beaucoup plus économiques. L'irradiation est un procédés dispendieux à cause de la longueur nécessaire de l'exposition de ces animaux. La récolte des germes infectieux reste délicate. Enfin, la méthode, qui convient sans doute dans les pays où sévit le typhus murin, a le grave inconvénient de ne pouvoir s'appliquer au typhus historique.

— Les nombreux procédés de culture font chaque jour des progrès; ils permettent la multiplication des divers virus. Peut-être arriveront-ils à des rendements satisfaisants. Ils n'ont pas actuellement fait suffisamment leur preuve.

Bien que plusieurs auteurs aient mis en évidence un développement électif des rickettsias au niveau des cellules endothéliales, on n'avait guère tenté de cultiver ces germes dans l'organisme si riche en ces cellules que constitue le poumon.

Chapitre II

Développement dans le Poumon de Rongeurs du Virus des Fièvres Exanthématiques

Paul Durand ayant eu l'occasion d'isoler pendant l'hiver 1938-1939 un certain nombre de virus grippaux tunisiens en utilisant la souris blanche, eut l'idée d'appliquer la même technique au virus typhique.

Auparavant, H. Sparrow et U. Lumbroso, inoculant par voie nasale sans anesthésie, les virus typhiques historique et murin, étudièrent l'infection générale atténuée en résultant, sans chercher à provoquer, par une inoculation massive, des lésions localisées à l'appareil pulmonaire ou v prédominant.

Okomato semble avoir le premier remarqué l'affinité du virus typhique pour le poumon de la souris. Il a vu qu'après inoculation péritonéale de cet animal le parenchyme pulmonaire contenait plus de cellules à rickettsias que la rate ou le foie.

Sous la direction d'Otto, Wohlrab a infecté des souris de typhus murin par les méthodes les plus diverses, en particulier par voie respiratoire et sous anesthésie à l'éther. Il ne signala pas de lésions ni d'abondance particulière des rickettsias au niveau des poumons.

Castaneda, peu avant Paul Durand, qui ignorait ses recherches, a essayé d'inoculer à la souris, au rat et au lapin, du virus murin par voie respiratoire. Une émulsion de vaginale de cobaye infecté de typhus sert de matériel de départ. Quand les lésions pulmonaires ont été obtenues, les poumons hépatisés sont broyés, émulsionnés dans de l'eau physiologique, et l'on centrifuge le mélange pour éliminer les gros débris.

Vaginales ou poumons sont inoculés peu à peu par voie nasale aux animaux anesthésiés, à l'éther, autant qu'il est nécessaire pour que la dose voulue soit absorbée (0 cc. 2 pour les souris, 0 cc. 4 pour les rats). Les lapins sont inoculés en injection intra-trachéale, avec 8 à 10 cc. d'émulsion.

La maladie expérimentale évolue un peu différemment suivant les espèces. Le plus grand nombre de souris meurent en quatre-vingt-seize heures dès la première inoculation de vaginales avec des lésions pneumoniques caractérisées par une hyperhémie considérable et de l'hémorragie des poumons. L'infection « part » moins facilement avec les rats, dont

quelques-uns seulement se comportent comme la souris.

Par contre, rats, souris et lapins inoculés par voie nasale avec des émulsions de poumons de souris meurent rapidement (72 à 96 heures pour les souris et les rats) avec des lésions pulmonaires extensives. Les frottis et les coupes de poumon atteint fourmillent de rickettsias intra et extra-cellulaires.

Chez le lapin, un procédé recommandé par CASTANEDA pour augmenter le nombre des rickettsias consiste à abaisser la température de l'animal en le maintenant sous anesthésie constante par des injections répétées de Dial.

Il semble bien cependant que la souris soit l'animal de choix pour conserver une souche pulmonaire de typhus.

Souris et rats ayant survécu à une première inoculation résistent à une seconde.

CASTANEDA indique naturellement l'utilisation possible de ces rickettsias pour la préparation d'un vaccin. Dans son travail, il ne mentionne pas qu'il ait essayé d'infecter ses animaux par du typhus historique, ou typhus « non orchitique », suivant la terminologie qui tend à se répandre en Amérique du Sud.

Les expériences de Paul DURAND faites en collaboration de H. SPARROW et P. GIROUD, ont porté

sur différents rongeurs et sur différents virus de fièvres exanthématiques :

virus historique ;

virus murin ;

virus boutonneux ;

virus de la Fièvre pourprée.

I. VIRUS DU TYPHUS HISTORIQUE.

L'animal de choix est la souris blanche. Nous allons étudier en détail les caractères de son infection, puis nous verrons plus rapidement celle d'autres rongeurs.

1. Souris blanche.

A. *Matériel utilisé.*

Traitée avec du matériel infectieux emprunté aux cobayes de passage de typhus historique, la souris inoculée survit; sacrifiée tôt ou tard, elle ne montre que des lésions peu importantes dont les frottis contiennent exceptionnellement de rares rickettsias.

Il en est tout autrement quand elle reçoit des poux typhiques. Paul Durand et H. Sparrow emploient

des poux d'élevage infectés suivant la méthode de Weigl et disséqués vers le 7e jour.

L'abondance des rickettsias étant vérifiée extemporanément par une préparation à la cianoquine, on broie le nombre voulu d'intestins de poux dans une dilution à 2/5 de sérum humain normal en sérum physiologique. On introduit immédiatement l'émulsion dans les voies respiratoires de la souris blanche éthérisée (1 à 3 poux par souris).

Dès le deuxième passage, on utilise une émulsion de poumon de souris infectée.

B. *Technique.*

Les animaux utilisés sont jeunes, pesant 20 gr. au plus et 18 gr. de préférence. Les souris placées une à une restent quelques instants dans un bocal de verre contenant un tampon de coton imbibé d'éther, jusqu'à ce qu'elles tombent sans mouvement; elles sont alors saisies par les oreilles et tenues le museau en l'air. On fait tomber sur les narines avec une pipette très fine, quatre à cinq gouttelettes du matériel virulent, ce qui correspond à environ 0 cc. 10. L'anesthésie n'ayant pas été trop poussée, elles se réveillent presque immédiatement. Pour éviter autant que possible de perdre les souris mourant la nuit, dont le cadavre s'altère très vite pendant l'été tunisien, Paul Durand a suivi l'état de l'animal avec le

thermomètre. La température des souris en expérience est donc prise matin et soir, et même plus souvent lorsqu'une baisse thermométrique accentuée fait prévoir la fin de l'animal. Elles sont conservées après l'inoculation dans un local autant que possible à l'abri des grosses variations de température et ne descendant pas, l'hiver, au-dessous de 20°.

C. *Maladie de la Souris.*

Avec une émulsion de 1 à 3 poux par souris, ou avec une dilution de poumons infectés de virus au 1/10, ces animaux meurent en quarante à soixante heures. L'animal revient rapidement de son anesthésie et semble en parfait état; la température prise huit à vingt-quatre heures plus tard est normale ou un peu abaissée, sauf si l'anesthésie a été trop poussée ou si un trop grand volume de liquide a été inoculé ; le choc se traduit alors par une hypothermie plus ou moins marquée. Après une inoculation bien faite, l'hypothermie typhique débute au bout de vingt-quatre à trente-six heures, au moment où l'animal montre les premiers signes de malaise : poils hérissés, paupières collées; il se meut peu volontiers et commence à accélérer ses mouvements respiratoires. A mesure que progresse l'infection, augmente l'abattement. Tout à fait dyspnéique, le poil souvent mouillé sur la partie postérieure du corps, la souris reste immobile. Si on la prend par la queue, celle-ci

est froide, et le thermomètre indique une baisse très rapide et très prononcée. Certains animaux descendent, avant de mourir, au-dessous de 24°. Cette baisse thermique ne peut être systématiquement attribuée à l'oblitération du poumon, qui provoquerait une diminution des échanges respiratoires, car certaines souris ont une température très basse, et lorsqu'on les sacrifie, on est tout étonné de ne trouver que des lésions macroscopiques minimes.

Il n'est pas rare, dans ce cas, de trouver de très nombreuses rickettsias dans les frottis de poumons sains en apparence.

Toutes les fois qu'une souris inoculée de typhus par voie pulmonaire a une température supérieure à 38°, il y a bien des chances qu'une complication quelconque soit intervenue, infection secondaire, perforation intestinale par le thermomètre (exceptionnelle avec un personnel exercé), et l'on peut être en principe assuré que l'on ne trouvera que peu de rickettsias à l'autopsie.

D. *Lésions pulmonaires.*

Les animaux mourant au cours de la journée sont immédiatement autopsiés. Ceux dont une température égale ou inférieure à 30° montrent qu'ils ne passeront pas la nuit sont sacrifiés par chloroformisation et autopsiés.

Les souris mortes spontanément présentent toujours une hépatisation hémorragique massive ; les poumons turgescents sont rouge foncé ; ils laissent échapper à la coupe une abondante sérosité sanguinolente.

Celles qui ont été sacrifiées montrent plus rarement pareille hépatisation, même limitée. Il leur reste presque toujours une petite portion de parenchyme pulmonaire intact en apparence, portion qui peut, d'ailleurs, être assez étendue; rarement le poumon entier semble normal. Les régions hépatisées englobent une partie d'un ou plusieurs lobes ou bien la totalité d'un ou plusieurs lobes. Elles sont souvent centrales. Plus souvent qu'hémorragique, la lésion se présente macroscopiquement sous un aspect gris rougeâtre, plus ou moins foncé, parfois translucide sous une petite épaisseur, ne laissant pas écouler de sérosité à la coupe, et plongeant franchement dans l'eau.

En dehors des lésions pulmonaires, l'autopsie des animaux ne montre rien d'autre, sauf parfois une certaine congestion du foie et de la rate.

Si l'on recherche la présence des rickettsias sur frottis des divers organes de ces souris, on n'en trouve pratiquement nulle part en dehors des poumons. Ni le foie, ni la rate, ni le rein (parenchyme ou capsule), ni le péritoine, ni les vaginales, ni le cerveau, n'en montrent. L'étalement du produit de raclage de la

plèvre pulmonaire renferme un certain nombre de cellules à rickettsias, dont la plupart sont remarquables par le nombre de ces éléments qui y sont contenus.

Par contre, les frottis pulmonaires laissent voir en général, après coloration au Giemsa ou au Castaneda, des quantités énormes de rickettsias. Celles-ci sont, pour la très grosse majorité, extra-cellulaires, probablement par éclatement des cellules-hôtes, lorsque la souris meurt ou est sacrifiée en hypothermie 48 heures environ après l'inoculation. Dans ces conditions, il y a un certain parallélisme entre l'importance des lésions et le nombre des rickettsias; mais ce n'est pas constant, et l'on peut trouver beaucoup de rickettsias dans des parties de poumon apparemment normal.

Avant ou après ce délai, les rickettsias, moins nombreuses, sont plus souvent intra-cellulaires, que ce soit dans les cellules du type endothélial ou dans des polynucléaires. Lorsque la survie de la souris se prolonge, les rickettsias tendent à disparaître malgré que des lésions très intenses et très étendues puissent subsister.

E. *Virulence des poumons.*

La virulence a été étudiée chez les souris en instillation pulmonaire, et chez le cobaye, réactif ty-

pique du typhus historique, inoculé par voie péritonéale.

Enfin, on en peut rapprocher les réactions provoquées par l'injection intra-dermique chez le lapin.

a) Souris.

Les souris inoculées avec une dilution de poumon au 1/10 meurent au bout de quarante à soixante heures, celles qui ont reçu une dilution au 1/100 au bout de quatre-vingt à quatre-vingt-dix heures. Chez les unes et les autres, les lésions sont intenses, avec rickettsias très abondantes.

Avec une dilution au 1/1.000, un certain nombre de souris meurent après une huitaine de jours, avec lésions étendues et assez nombreuses rickettsias ; d'autres survivent; si elles sont sacrifiées tardivement on note la présence de lésions discrètes et de rares rickettsias.

La dilution au 1/10.000 donne seulement une fièvre légère avec, si on les sacrifie, très peu de lésions.

b) Cobaye.

Des dilutions différentes sont injectées par voie péritonéale. Un dixième de poumon provoque une fièvre élevée après moins de quarante-huit heures.

L'incubation monte à deux jours et demi environ, pour le 1/100 et le 1/1.000; elle est de sept jours pour le 1/10.000, le 1/100.000 et le 1/1.000.000 ; du 1/10.000.000 au 1/100.000.000, les cobayes font quelques poussées autour de 40°. Enfin, un cobaye inoculé avec un trillionième de poumon présente, après douze jours, une fièvre élevée. Du sang de cet animal, prélevé au 3e jour de la fièvre, inoculé à deux cobayes, donne après une semaine une fièvre à plus de 40°.

Son cerveau inoculé donne le typhus à des cobayes sains et ne provoque rien chez des cobayes ayant déjà eu le typhus.

L'épreuve par inoculation de 1/40 de cerveau de cobaye infecté de la souche de Nicolle, montre que les cobayes ayant reçu au moins 1 millionième de poumon sont complètement immunisés. Ceux ayant reçu des dilutions plus élevées réagissent à l'épreuve.

c) Injection intra-dermique au lapin.

Les poumons de souris inoculées de typhus historique, broyés et inoculés dans le derme de lapin provoquent chez cet animal des réactions nodulaires semblables à celles qu'a obtenues P. Giroud, par des injections d'émulsions de vaginales de cobayes ou de rats infectés de typhus murin. Ces réactions

sont également empêchées par l'adjonction à l'émulsion de poumon, d'un sérum de convalescent de typhus. On est donc en possession d'une forme de virus qui doit permettre d'évaluer avec plus de précision les anticorps contenus dans un sérum de convalescent de typhus historique donc homologue, que ne le faisait la méthode primitive de GIROUD à l'aide du virus murin hétérologue. Les poumons de souris donnent assez régulièrement une bonne réaction nodulaire dans le derme du lapin à la dose de 1 dix-millième de poumon.

Enfin, bien que l'on ne puisse découvrir de rickettsias par la méthode de frottis, les organes, tels que le cerveau ou la rate de souris infectées de typhus historique par voie pulmonaire, ont pour le cobaye une virulence certaine et parfois élevée. Ainsi, 1/10 de cerveau de souris donne le typhus, lorsqu'il est injecté par voie péritonéale, chez le cobaye, au bout de cinq jours d'incubation. Il en est de même de la rate, à la dose identique de 1/10 de rate.

Un dernier fait sur lequel il y a lieu d'attirer l'attention est l'asepsie relative des poumons de souris typhiques, déjà signalée par CASTANEDA. Les cultures sur gélose ordinaire ou sanglante du produit de broyage de ces poumons, donnent relativement peu de germes, et parfois pas du tout. Des rats et des cobayes ont reçu dans le péritoine des quantités considérables de poumons de souris typhiques; en

particulier au cours d'essais de sérum, des doses de 1/10 de poumon broyé ont été mises en contact avec 1 cc. de sérum dilué ou non, et le tout, après une heure de séjour à l'étuve, a pu être inoculé dans le péritoine de rats ou de cobayes sans provoquer de réaction septique; et même une vingtaine de cobayes ont reçu 1/4 de poumon mélangé à 1 cc. de sérum, sans réaction.

De même, il faut remarquer combien l'inoculation par voie pulmonaire chez la souris, malgré des conditions peu aseptiques, amène rarement une infection secondaire du poumon. Sur de nombreuses centaines d'animaux utilisés, deux souris seulement sont mortes d'infection secondaire à pneumocoque.

Bien mieux, les auteurs sont arrivés à inoculer des poumons de souris mortes depuis plusieurs heures par temps chaud. Bien qu'ils montrassent au microscope des bacilles dus à la putréfaction de l'animal, l'inoculation a permis cependant de recueillir des rickettsias à l'état de pureté.

2. Autres Rongeurs.

Les autres animaux ne sont pas aussi sensibles que la souris. Deux jeunes lapins de 900 gr. sont inoculés sous anesthésie à l'éther avec une aiguille introduite dans la trachée (10 à 20 poux). Dès le 4e jour, ils font de la fièvre. Le premier est sacrifié qua-

tre jours après l'inoculation; le deuxième meurt deux jours plus tard.

Tous les deux présentent dans leurs poumons des plages d'hépatisation avec rares rickettsias. Un lapin plus âgé inoculé avec 10 poux, n'a de la fièvre qu'entre le septième et le dixième jour.

Des cobayes inoculés par instillation n'ont également que des lésions très discrètes. Les résultats sont meilleurs lorsqu'on utilise du poumon infecté de souris.

Un lapin recevant 1/4 de poumon présente une température de 41° dès le lendemain; il est sacrifié le sixième jour. On note une hépatisation très ferme, en îlots irréguliers, occupant une grande partie du poumon. On n'y décèle pas de rickettsias, mais la virulence de l'organe est considérable : trois souris inoculées par voie respiratoire avec le broyage de ces poumons meurent en moins de quatre jours avec hépatisation totale et abondance assez grande de rickettsias. Un titrage approximatif en inoculant un cobaye par voie péritonéale a montré que 1/1.000 de milligramme de poumon est infectant et immunise cet animal.

Avec d'autres lapins, la présence de rickettsias, en petite quantité, a pu être mise en évidence.

En abaissant la température du lapin et du cobaye de diverses façons par injections anesthésiques (gar-

dénal sodique), épilation, séjour dans une enceinte froide, les résultats au point de vue de la quantité de rickettsias sont rarement satisfaisants chez le lapin, toujours à peu près nuls chez le cobaye.

Le rat est peu sensible au typhus historique; peu de réaction, lésion peu étendues, rickettsias exceptionnelles.

II. VIRUS DU TYPHUS MURIN.

1. Souris blanche.

C'est encore ici l'animal de choix.

A. *Matériel utilisé.*

Le matériel utilisé a été des vaginales de rats ou de cobayes inoculés avec la souche Zinsser ou avec le virus murin I de Tunis.

Les vaginales sont broyées dans 2 cc. d'une dilution à 1/5 de sérum de cheval ou de sérum humain normal dans l'eau salée stérile. Après centrifugation, le liquide surnageant est inoculé à la souris. Dans les passages suivants, on utilise le produit de broyage des poumons hépatisés de souris, à raison de 1 poumon pour 5 cc. de dilution de sérum au 1/5.

B. *Maladie.*

A la première inoculation, l'infection évolue moins rapidement que par la suite; les souris meurent ou sont sacrifiées mourantes au bout de quatre à sept jours. Dans les passages suivants, la mort arrive en trois jours au moins; par la suite, elle se produit entre quarante-huit heures et soixante heures.

Les caractères de la maladie de la souris ainsi inoculée, les lésions pulmonaires, sont exactement les mêmes que ceux provoqués par le virus du typhus historique; nous n'y reviendrons pas.

C. *Virulence.*

La virulence des poumons, de même que pour le typhus historique, peut être étudiée de trois façons ;

— virulence pour la souris dans les mêmes conditions d'inoculation ;

— virulence pour le rat, réactif typique du typhus murin, infecté par voie péritonéale ;

— on peut en rapprocher enfin les réactions dermiques provoquées par le virus dans la peau du lapin.

Comme nous l'avons dit, les passages ont été faits d'ordinaire avec des dilutions à 1/5 de poumon, c'est-à-dire le poumon broyé d'une souris dans 5 cc.

d'un mélange de sérum de cheval normal à 1/5 dans du sérum physiologique. Mais, dès le début d'une série de passages, il est possible d'utiliser avec succès des dilutions bien plus considérables, dilutions de 1/10 à 1/100.000. Par rapport à ce que donne la dilution de 1/10, la durée de la survie s'allonge à peine pour la dilution de 1/100, plus nettement pour les deux suivantes, jusqu'à la dilution de 1/10.000 les souris meurent. Sur les frottis des poumons, les rickettsias sont présentes en quantité importante, surtout chez les souris inoculées largement. La dilution de 1/100.000 n'amène pas en douze jours la mort des souris, elle a seulement provoqué de courtes poussées fébriles, et les poumons correspondants sont nettement hépatisés par place, sans que l'on puisse y déceler de rickettsias (peut-être parce que l'examen a été trop tardif).

La virulence des poumons de souris pour le rat par voie péritonéale atteint un degré extrêmement élevé. Les poumons de souris broyés et inoculés dans le péritoine de rats adultes, donnent à la dilution de 1/1.000 la fièvre après deux jours d'incubation, et la mort en sept à huit jours. A 1/1.000.000, fièvre élevée après quatre jours d'incubation.

Le virus Zinsser a été titré plus à fond. Tous les rats inoculés avec 1 cc. de dilution allant d'un dix-millième à un dix-milliardième compris, ont fait une fièvre typique de trois à quatre jours au moins, avec

des incubations de deux à six jours. Il s'agissait bien de typhus, comme l'ont prouvé la présence de rickettsias dans les vaginales de ceux des rats qui ont été sacrifiés, la stérilité des cultures en bouillon de leurs organes (cerveau et rate), et l'immunité consécutive à une seconde injection de virus Zinsser des rats que l'on avait laissés survivre.

P. Giroud a montré que l'inoculation dans le derme du lapin d'une dilution de vaginale de cobayes infectés de typhus murin provoque en deux à quatre jours une réaction inflammatoire et cela jusqu'à des quantités de produit atteignant habituellement 1/1.000 de vaginales. Cette réaction est empêchée si la dilution est faite dans du sérum de convalescent de typhus. P. Durand a répété les mêmes expériences et obtenu les mêmes résultats, y compris l'action empêchante du sérum de convalescent, en remplaçant la vaginale par le poumon de souris. Celui-ci est actif à des doses de 1/20.000 de poumon et probablement au delà.

2. Autres Rongeurs.

Les essais faits avec le rat blanc et le lapin confirment ceux de Castaneda. Mais les résultats obtenus avec ces animaux ne paraissent pas, pour P. Durand, valoir, à beaucoup près, ceux que fournit la souris blanche. Les lésions sont moins riches en

rickettsias, mêmes lorsqu'il s'agit de lapin dont on a abaissé la température; les microbes d'infection secondaire sont bien plus fréquents.

Des essais avec d'autres souris donnent des résultats absolument identiques qu'avec la souris blanche.

Avec le mérion, la gerbille et la gerboise, les résultats sont nettement moins bons.

III. VIRUS BOUTONNEUX.

La matériel infectieux provient de rhipicéphales infectés et d'un malade humain.

A. Tiques.

Elles furent recueillies dans les chenils de l'Institut Pasteur de Tunis et broyées dans une petite quantité de sérum physiologique. On laissa déposer le liquide pour séparer les parties chitineuses. On inocula par la technique habituelle des souris et des mérions élevés dans des conditions telles qu'ils n'avaient pu être piqués par des rhipicéphales, et qu'ils étaient pleinement réceptifs au virus boutonneux.

Les souris ne firent ni fièvre ni hypothermie. La moitié sacrifiée après 6 jours avait des lésions d'hépatisation étendues avec rickettsias peu abondantes.

L'autre moitié, sacrifiée 3 jours après, avait des poumons en grande partie hépatisés mais sans rickettsias.

Chez les mérions, trois sur quatre firent une hyperthermie à 39 - 40°. Sacrifiés au 3e jour, ils présentaient une hépatisation plus ou moins importante, avec des rickettsias assez nombreuses sur frottis, la plupart intra-cellulaires. Les poumons de ces mérions inoculés à des souris ou à des mérions, donnèrent peu de modification de la température. Les animaux sacrifiés tardivement, le 8e ou le 9e jour, ne présentaient pas de lésions d'hépatisation, ni de rickettsias (peut-être parce que ces animaux ont été sacrifiés trop tard).

B. Virus d'origine humaine.

Des cobayes et des mérions inoculés avec du sang de malade présentent une fièvre peu élevée et une orchi-vaginalite intense. Le produit de broyage de ces vaginales a été inoculé à des souris blanches. Toutes moururent en deux à trois jours et demi avec hypothermie, hépatisation totale, très nombreuses rickettsias.

Des mérions inoculés de la même façon font aussi une hypothermie au 5e jour. On note les mêmes symptômes.

Des passages ultérieurs pratiqués au nombre de deux de mérion à mérion, de trois de souris à souris,

ont donné des résultats identiques. Arrêtés volontairement, il est probable que l'on aurait pu continuer ceux-ci de la même façon que pour le typhus.

IV. VIRUS DE LA FIEVRE POURPREE.

(Fièvre des Montagnes Rocheuses)

L'expérimentation a été faite par P. Durand, P. Giroud et H. Sparrow au moyen de trois souches :

— une, conservée à Paris, très virulente, tuant fréquemment le cobaye ;

— une, conservée à Tunis (depuis 1936), peu virulente ;

— une, conservée à Tunis (récente), de virulence intermédiaire.

Les trois souches provenaient du D[r] R. Parker.

A. Inoculation d'organes d'animaux de passage.

a) *Souris.*

Elles reçoivent une émulsion de vaginale de cobayes infectés avec la souche I virulente et elles sont sacrifiées au 8[e] jour. La symptomatologie est iden-

tique à celle vue précédemment. La mort survient en hypothermie au bout de trois à cinq jours. Les poumons sont hépatisés en totalité ou presque. Des rickettsias sont mises en évidence sur les frottis. Les poumons sont extrêmement virulents ; injectés par voie péritonéale, ils tuent le cobaye, parfois au 4e jour seulement. Inoculés dans la peau du lapin, suivant la technique de P. Giroud, ils donnent une réaction très nette avec nécrose jusqu'à des doses de 1/4.000 à 1/8.000.

Avec la souche II peu virulente, sur quinze souris quatre seulement sont mortes tardivement en hypothermie (6e à 8e jour) ; les frottis n'ont pas montré de rickettsias, mais nous savons que les rickettsias sont en général absentes quand on fait l'examen une semaine et plus après l'inoculation.

b) *Mérions.*

Les résultats sont analogues. Avec la souche virulente, ils meurent rapidement en hypothermie et présentent une hépatisation partielle ou totale des poumons avec très nombreuses rickettsias.

Avec la souche non virulente ils ne réagissent pas.

c) *Lapins.*

Ils réagissent également. Après avoir été infectés et placés à la température de — 3°, après avoir

été rasés, la température qui était montée à 40° tombe au bout de deux jours à 27°. Il existe une hépatisation bilatérale des poumons avec présence de rickettsias en quantité considérable.

B. Dermacentors infectés.

Les tiques infectées sont divisées en trois lots :

— le 1er et le 2e lots sont à jeun depuis six semaines ;

— le 3e lot est nourri sur cobayes quarante-huit heures, puis laissé quatre jours à 33°.

On n'obtient rien ou une réaction très fugace avec une émulsion provenant du broyage des deux premiers lots. Avec le troisième lot, sur trois souris deux sont sacrifiées en hypothermie le 3e et le 6e jour. On a de moins bons résultats avec le mérion.

Il ne semble pas exister, ici, la même différence d'infection lorsque l'on utilise des invertébrés ou des organes de cobayes infectés, comme nous l'avons vu dans le typhus historique.

L'inoculation respiratoire de divers virus exanthématiques (typhus historique, typhus murin, virus boutonneux, virus pourpré), chez la souris et d'autres rongeurs, provoque, à condition que le matériel

utilisé soit assez virulent, des lésions pulmonaires étendues, riches en rickettsias. Cette technique se place certainement au premier rang de celles qui peuvent fournir en grandes quantités ces micro-organismes.

Chapitre III

Essais de préparation d'un Vaccin tué, à partir des Poumons infectés de souris

La possibilité d'avoir de grandes quantités de rickettsias par la méthode de l'inoculation par voie respiratoire, a permis à P. Durand et P. Giroud de fabriquer un nouveau vaccin antityphique tué.

Pour les premiers essais déjà publiés, le formol a été utilisé.

I. VACCIN ANTITYPHIQUE FORMOLÉ.

1. Technique de la préparation.

Les poumons infectés de souris, dont un examen rapide par la méthode de Castaneda a montré la richesse en rickettsias, sont broyés sans aucune addition et aussi finement que possible dans un broyeur spécial en verre Pyrex ou dans un broyeur à billes en acier inoxydable. Ils sont alors émulsionnés dans

du sérum humain ou équin normal dilué à 1/5 dans du sérum physiologique (de préférence tamponné à pH 7,4 avec une petite quantité de mélange de phosphate). A cette dilution de sérum, on ajoute immédiatement avant l'emploi 2 cc. pour 1.000 de formol à 40 pour 100, préalablement neutralisé.

L'émulsion de poumons est centrifugée pendant cinq minutes pour séparer les cellules ou leurs débris, dont le culot est broyé de nouveau et soumis au même traitement. Après la deuxième centrifugation, les liquides surnageants sont réunis et centrifugés à fond à 7.000 tours au moins pendant une heure, en évitant aussi soigneusement que possible toute élévation thermique. Le culot final obtenu est blanc, à peine grisâtre; il est surmonté d'un liquide chargé d'hémoglobine dissoute, que l'on rejette, ainsi qu'une mince couche de graisse qui flotte à la surface Une préparation à la cyanoquine, un examen à l'ultra - microscope après coloration de Castaneda, doit montrer que le culot est formé au moins pour les 9/10 de son volume, de rickettsias. Sinon on le purifierait de nouveau par centrifugations fractionnées.

Avec la masse des rickettsias on prépare une émulsion homogène dans du sérum dilué formolé identique à celui qui a servi au cours des premières manipulations, et l'on note la dilution par rapport au nombre de poumons employés ou, mieux, au poids

de ces poumons. (Le poids moyen des poumons hépatisés est de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 chez la souris.)

Un poumon de souris donne en moyenne 10 à 20 cc. d'une émulsion de rickettsias, contenant au plus 1/10 en volume de débris cellulaires et ayant l'opacité d'une émulsion de bacilles d'Eberth à un milliard par centimètre cube. Le vaccin est alors mis en ampoules et conservé à la glacière au moins cinq jours avant son utilisation. Des inoculations au cobaye à doses importantes ont montré l'absence totale de virulence d'un tel vaccin.

Les auteurs de la méthode ont également fabriqué ce vaccin en utilisant des poumons de lapin. Les titrages de la virulence des poumons infectés ont été faits par injection dans le derme de lapin; comme il faut en moyenne une quantité deux fois plus grande de ces poumons que de poumons de souris pour obtenir une réaction cutanée convenable, on a employé également dans des essais un poids deux fois plus grand de poumons de lapin dans la préparation du vaccin.

Cette vaccination a d'abord été expérimentée sur l'animal : le cobaye et le singe; puis déjà des applications ont été faites à l'homme.

2. Vaccination du Cobaye.

Cinq séries de dix cobayes chacune, de poids aussi

semblable que possible, ont été soumises à cinq rythmes différents de vaccination.

Toutes les injections ont été faites sous-cutanées. Veintemillas, expérimentant un vaccin murin chauffé, avait montré que chez le cobaye cette voie est inférieure à la voie péritonéale; mais comme la vaccination du cobaye n'est pas une fin en soi, il a paru préférable aux auteurs d'employer, chez cet animal, un procédé applicable à l'homme, même si les résultats obtenus doivent être moins brillants.

— Une première série de cobayes a reçu en une seule fois une quantité de vaccin correspondant à 1/10 de poumon de souris.

— Une seconde a reçu deux fois la même dose à six jours d'intervalle.

— Une troisième a reçu, en une fois, une quantité de vaccin correspondant à 1/100 de poumon.

— Une quatrième série a reçu deux fois la même dose à un intervalle de six jours.

— Enfin, une cinquième série a reçu trois fois la même dose, à des intervalles de trois jours.

La vaccination s'est faite sans réaction générale ou locale apparente. Vingt-quatre jours après la dernière injection, tous ces animaux ont été éprouvés par inoculation intrapéritonéale de 1/100 du même

cerveau de cobaye de passage, ainsi que quatre témoins qui firent tous les quatre un typhus typique.

Une immunité plus ou moins complète a été obtenue dans tous les groupes; certains animaux sont complètement immunisés ; d'autres, partiellement ; quelques-uns, très peu. (Une épizootie survenue chez les cobayes expérimentés explique que dans chaque série tous n'ont pas été éprouvés.)

La série inoculée avec une fois 1/10 de poumon présente :

4 typhus moyens ;

2 immunités presque complètes ;

2 immunités complètes.

La série inoculée avec deux fois 1/10 de poumon présente :

3 immunités presque complètes ;

7 immunités complètes.

La série inoculée avec une fois 1/100 de poumon présente :

4 typhus moyens ;

2 immunités presque complètes ;

0 immunité complète.

La série inoculée avec deux fois 1/100 de poumon présente :

3 immunités presque complètes ;

3 immunités complètes.

La série inoculée avec trois fois 1/100 de poumon présente :

2 immunités presque complètes ;

6 immunités complètes.

On voit que les moins bien vaccinés sont ceux qui n'ont reçu qu'une injection. Ceux qui ont reçu les trois injections en ont retiré le plus grand bénéfice. La grandeur des doses paraît n'avoir quelque importance que quand on compare les groupes vaccinés le même nombre de fois. Les vaccinés avec une fois 1/10 de poumon ont mieux résisté que les vaccinés avec 1/100 de poumon. La différence est beaucoup moins nette entre ceux qui ont reçu deux fois 1/10 ou deux fois 1/100.

Toute cette expérimentation met donc hors de doute l'importance de la répétition des doses.

3. Vaccination du Singe.

Quatre cynocéphales ayant un Weil-Félix entièrement négatif reçurent dans le derme trois fois 1 cc.

de vaccin, à cinq jours d'intervalle. Chaque injection fut faite en trois points différents. Il n'y eut aucune réaction thermique anormale consécutive.

Vers le 8e jour :

— la réaction de Weil-Félix devint faiblement positive (avec protéus X-19 : 2 positifs à 1/25, 2 positifs à 1/50) ;

— le test de séro-protection cutanée fut positif pour les quatre animaux (technique de P. Giroud).

Deux des quatre cynocéphales vaccinés furent éprouvés, deux mois après, avec 1 cc. de caillot sanguin broyé d'un cobaye infecté de typhus historique. La mise en évidence de l'immunité par l'inoculation de virus typhique à l'animal vacciné ne peut être faite d'une façon précise et profitable que si l'on connaît bien la virulence du produit d'épreuve. Les suspensions de cerveau d'animaux infectés de typhus épidémiques, comme tous les organes riches en virus, présentent des variations considérables de virulence. Aussi les auteurs se sont servis d'un matériel d'épreuve dont les variations minimes de virulence donnent une sécurité suffisante. Le sang total des animaux infectés, cependant très employé, doit être rejeté. On a, en effet, montré antérieurement la difficulté de l'isolement de virus en partant de sang total. En éliminant le sérum contenant les anticorps

présents même au début de l'affection, on met facilement en évidence le virus. Pour la même raison, les épreuves avec caillot broyé sont d'une remarquable constance.

Les deux singes éprouvés ne font aucune réaction thermique. Deux cynocéphales témoins inoculés de même façon font des maladies, dont une est mortelle (présence de rickettsias dans les frottis de poumons, cultures d'organes négatives). Deux cobayes témoins font la preuve que des doses dix fois moins fortes que celles utilisées chez le singe infectent régulièrement.

4. Vaccination de l'Homme.

Cette nouvelle vaccination a été appliquée à deux reprises à l'homme par P. Durand et P. Giroud ; dans leur publication, ils ont apprécié le développement d'anticorps par le test de séro-protection cutanée sur le lapin, élaboré par P. Giroud.

Dans un premier essai, douze sujets n'ayant jamais quitté la France, et non suspects d'avoir eu le typhus, furent vaccinés. Chacun reçut en injection sous-cutanée, en trois fois, à des intervalles d'une semaine, des quantités croissantes de vaccin formolé, correspondant approximativement à 7/100, 12/100 et 18/100 de poumon de souris.

La première injection a été suivie, chez la moitié environ, d'une réaction locale très peu importante, et, chez trois, d'une poussée fébrile à 38°. Les injections suivantes furent encore plus bénignes. Des prélèvements de sang furent faits avant la vaccination, le jour de la troisième injection et dix-huit à vingt et un jours après cette dernière, pour suivre la réaction de Weil-Félix. Un prélèvement ultérieur a eu lieu entre le 60e et le 80e jour après la troisième injection, et a servi à étudier le test de séro-protection cutanée chez le lapin.

Les propriétés agglutinantes du sérum ont été étudiées par rapport au protéus X-19 et à une émulsion de Rickettsia Prowazeki, provenant de poux inoculés par voie rectale de typhus historique.

Chez tous les sujets, on note une augmentation du taux d'agglutination du proteus X-19 par rapport à celui existant avant la vaccination; il est maximum au moment de la 3e injection ; trois semaines après, il a déjà diminué. Sur dix malades : un eut un Weil-Félix positif à 1/320 ; quatre, positif à 1/160 ; quatre, positif à 1/80 ; et un, positif à 1/40. (La réaction était lue macroscopiquement, après deux heures à l'étuve à 37° et une nuit passée à la température du laboratoire.)

Le taux d'agglutination des rickettsias augmente plus lentement; il est toujours nettement supérieur trois semaines après la 3e injection, qu'au moment

de cette injection. L'agglutination des rickettsias est plutôt plus importante que celle du proteus X-19 : deux sont positifs à 1/400, cinq postifis à 1/200, deux positifs à 1/100, et un positif à 1/50.

En outre, on étudia le test de séro-protection cutanée chez le lapin par rapport au virus historique du poumon de souris. Des quantités progressives de virus (1/2.000 à 1/8.000) mises en contact pendant une heure à 20° avec une quantité constante de sérum à examiner, et la même quantité de sérum témoin (sérum humain pur, ou sérum de cheval normal pur ou dilué à 1/6). Le mélange témoin et le mélange étudié furent injectés sous le volume de 2/10 de centimètre cube dans le derme de lapin.

Les réactions ne doivent se lire qu'à partir du 4e jour environ; auparavant, les phénomènes observés ne sont dus qu'à l'action du sérum. Pour chaque lapin on est obligé de faire un témoin et pour chaque dilution de virus, les différences de réaction du lapin étant trop importantes.

L'épreuve, déjà nette à la dilution de 1/8.000 de poumon, l'est encore plus aux dilutions de 1/4.000 et de 1/2.000; à ce taux, du côté témoin existent de très importantes réactions (gros nodules), alors que du côté où le virus a été mélangé au sérum, on ne note souvent rien, parfois un peu d'érythème ou une très discrète réaction œdémateuse.

Le test de séro-protection du sérum des vaccinés est, dans l'ensemble, sensiblement égal à celui obtenu avec du sérum de convalescent. Le pouvoir neutralisant persiste au moins près de trois mois après la vaccination. Un seul sérum se comporte différemment, la lésion étant plus intense du côté où a été inoculé le mélange virus - sérum de vaccinés.

Les auteurs ont aussi étudié le comportement de sérums de sujets vaccinés avec les rickettsias du typhus historique vis-à-vis du typhus murin (virus mexicain, souche Zinsser). Cette étude met en évidence que le sérum de ces sujets neutralise d'une façon légère les virus murins mais d'une façon moins nette que le virus historique.

Dans une deuxième série d'essais chez l'homme, le nombre de rickettsias inoculés fut réduit d'environ trois fois. Les sujets n'avaient jamais quitté la France et n'avaient jamais été exposés à la contagion typhique. Voici leurs observations rapportées dans les publications des auteurs de la méthode :

— Th..., 26 ans. — Weil-Félix et test de séro-protection cutanée négatifs. Ils reçoit trois injections sous-cutanées d'une suspension de rickettsias de souris formolées, à cinq jours d'intervalle (chaque dose : 0 gr. 03 de poumon). Cinq jours après la dernière inoculation, le Weil-Félix et le test de séro-protection cutanée sont négatifs. Vingt jours après la dernière injection : Weil-Félix positif à 1/100 pour le

proteus X-19, et le test de séro-protection est également positif.

— Wa..., 39 ans. — Weil-Félix, test de séro-protection cutanée négatifs. Il reçoit trois injections à cinq jours d'intervalle de 1 cc. d'une suspension de rickettsias de poumon de lapin formolée (1 cc. = 0,06 de poumon).

Weil-Félix négatif cinq et vingt jours après la dernière injection. Test de séro-protection cutanée négatif cinq jours après, positif vingt jours après la dernière injection.

— Led..., 28 ans. — Weil-Félix, test de séro-protection cutanée négatifs. Il reçoit trois injections de 1 cc. d'une suspension de rickettsias de poumon de lapins formolés, à cinq jours d'intervalle (1 cc. = 0,06 de poumon). Le Weil-Félix est négatif cinq jours après, positif à 1/100 pour X-19, vingt jours après la dernière inoculation. Le test de séro-protection cutanée est très légèrement positif cinq jours après, franchement positif le vingtième jour.

Nous voyons donc qu'il est possible, surtout si l'on multiplie les inoculations sous-cutanées de rickettsias formolées, d'obtenir chez le cobaye une immunité manifeste contre le typhus historique. Ces suspensions de rickettsias provoquent presque toujours chez l'homme et le singe, une réaction de Weil-Félix positive sans aucune réaction thermique. Ces hom-

mes ou ces singes présentent dans leur sérum des anticorps neutralisants mis en évidence par le test de séro-protection cutanée. Enfin, les singes éprouvés après l'inoculation n'ont pas fait de typhus épidémique, alors que les animaux éprouvés font un typhus typique.

II. VACCINS PREPARES AVEC D'AUTRES AGENTS QUE LE FORMOL.

Des essais encore inédits ont été faits par P. DURAND sur cobayes et sur singes avec des rickettsias préparées à partir du même lot de poumons de souris infectées de typhus historique, mais traitées avec d'autres agents que dans les premières expériences.

L'acide phénique à 5 pour 1.000 a donné des résultats nettement supérieurs à ceux du formol. Il en est de même du vert janus.

Par contre, l'adjonction d'alumine au vaccin formolé ou au vert janus n'a pas paru avantageux. On sait que l'alumine est couramment utilisée par certains savants pour augmenter l'immunité provoquée par l'anatoxine diphtérique, et qu'elle permet d'obtenir des résultats très intéressants dans l'immunisation contre le virus aphteux.

Nous allons étudier rapidement les expériences faites avec le vert janus, qui est un colorant faisant partie de la classe des safranines. La safranine jouit de la propriété de bloquer l'activité de la trypsine. Du complexe formé on peut retirer la trypsine active. De même, elle supprime l'activité du bactériophage, en formant également un complexe dont on peut obtenir l'agent lytique actif. Enfin, elle jouit de propriétés analoguues vis-à-vis de certains virus des plantes. Vinston a utilisé la safranine pour purifier le virus de la mosaïque du tabac.

L'action sur les virus animaux ou humains ou sur les microbes visibles n'avait pas encore été recherchée. P. Durand l'a étudié d'abord sur le virus murin.

Un broyage des poumons de deux souris infectées de typhus murin est dilué dans 20 cc. de sérum de cheval à 1/5. On le divise en plusieurs portions qui sont traitées par des doses variées de safranine ou de vert janus et laissées trois heures à la glacière. Les mélanges sont alors inoculés immédiatement dans le péritoine de rats neufs.

Avec la safranine, la plupart des rats font un typhus atténué à incubation prolongée.

Avec le vert janus, les rats qui ont reçu 1/10 de poumon, additionné de 0 mgr. 5, 1 mgr. ou 2 mgr. de colorant ne font pas de réaction thermique mal-

gré l'énorme virulence que représentent pareilles quantités de poumons de souris infectées.

Seize jours après l'inoculation péritonéale. chacun de ces rats qui n'ont pas réagi est éprouvé par inoculation dans le péritoine de 1/10 de cerveau de rat de passage (souche Zinsser). Tous résistent, alors que les témoins font un typhus murin typique.

Les essais sur cobayes et sur singes, signalés plus haut, ne font que confirmer, pour le typhus historique l'action du vert janus destructrice de la virulence et conservatrice du pouvoir antigénique.

III. VACCINATION CONTRE LA FIEVRE DES MONTAGNES ROCHEUSES

Le vaccin est préparé de façon identique. Les poumons hépatisés sont broyés et émulsionnés en sérum humain ou équin dilué au 1/5; après centrifugation. le culot est émulsionné dans du sérum physiologique formolé à 2 pour 1.000, à raison de 10 cc. pour un poumon pesant 0 gr. 30. Le vaccin est conservé au moins cinq jours à la glacière avant son emploi.

Les essais de vaccination ont été faits seulement chez le cobaye.

Sept cobayes mâles, pour pouvoir noter éventuellement les réactions scrotales au cours de l'épreuve, reçurent troins injections intra-dermiques de 1/2 cc. de vaccin chaque fois, à trois à quatre jours d'intervalle.

On ne nota aucune réaction locale ni générale.

Treize jours après la dernière injection, ils subirent, ainsi que douze cobayes témoins, également mâles, l'inoculation d'épreuve, consistant en l'injection péritonéale de quantités variables de caillots sanguins broyés provenant de trois cobayes de passage en pleine fièvre.

— Trois cobayes témoins reçurent ainsi 1/2.000 de centimètre cube du mélange des caillots; les trois présentèrent une fièvre dépassant 41°; un présenta des lésions scrotales, et un mourut au 17e jour.

— Trois autres témoins reçurent 1/200 de centimètre cube. L'un atteint 41°, présenta des lésions scrotales, et guérit; les deux autres firent une fièvre élevée et moururent les 9e et 13e jours.

— Trois autres témoins reçurent 1/20 de centimètre cube. Tous présentèrent une fièvre dépassant 41°; un seul mourut le 11e jour.

— Enfin, les trois derniers témoins reçurent 1/2 centimètre cube. Tous atteignirent 41°; l'un eut des lésions scrotales, mais tous survécurent.

Des sept vaccinés, deux furent éprouvés avec 1/20 de centimètre cube, les cinq autres avec 1/2 centimètre cube du même mélange de caillots que les témoins, c'est-à-dire avec des doses dépassant de beaucoup 100 ou 1.000 fois la dose minima infectante.

A la différence des témoins, qui, tous, firent des réactions sévères, un seul des vaccinés ayant reçu 1/2 cc. de matériel infectant fit une fièvre modérée (température entre 40° et 40° 5, les cinquième et neuvième jours) et guérit sans manifestations cutanées.

L'action protectrice des rickettsias formolées du virus pourpré apparaît évidente, d'autant plus qu'il y a lieu de remarquer que la vaccination de ces animaux a été faite suivant un rythme probablement trop rapide, et l'épreuve à une date très précoce.

Chapitre IV

Essai de préparation d'un sérum anti-exanthématique à l'aide d'émulsions de rickettsias

(souches pulmonaires)

Paul Durand eut l'idée de préparer un sérum expérimental, chez le cheval, en utilisant des émulsions de rickettsias provenant de poumons de souris infectées.

I. PREPARATION DU SERUM.

Les essais que nous reproduisons, encore inédits, ont été faits à l'Institut Pasteur de Tunis.

Deux chevaux furent immunisés : Msaïd contre le typhus historique, et Taïeb contre le typhus murin puis contre le typhus historique. Ils reçurent en inoculations sous-cutanées et parfois intra-veineuses des rickettsias formolées puis vivantes.

Par suite de l'immunisation très prudente, on ne peut tirer aucun renseignement, du protocole d'injections, sur la façon dont le cheval réagirait à des inoculations premières de virus vivant de poumons de souris.

Nous reproduisons le protocole d'injections du cheval Msaïd :

il reçut d'abord des rickettsias formolées :

18-9	1/5 de poumon	réaction 38° 5
22-9	1 poumon	0
26-9	10 poumons	39° 1 le lendemain 38° 2 le surlendemain

puis il reçut des rickettsias vivantes :

2-10	1/4 de poumon	0
9-10	2 poumons	0
21-10	6 —	38° 2
4-11	3 —	0
14-11	3 —	0
30-11	6 —	39° 2
4-12	7 —	38°
8-12	7 —	38° 5
18-12	3 —	38° 5
30-12	3 —	38°
2-1	4 —	38° 5
24-1	4 —	39°

25-1	3 —	39° 4
27-1	3 —	38°
29-1	3 —	38° 5
4-2	3 —	0
8-2	5 —	0
10-2	2 fois 5	38°
28-2	10 poumons	0
2-3	5 —	0
8-3	10 —	0

on fit alors les injections intra-veineuses :

23-3	1 + 8 poumons	38° 2
24-3	7 poumons	38°
26-3	7 —	38° 3
29-3	7 —	39° 2
30-3	1 + 6 poumons	0

on revint ensuite aux inoculations sous-cutanées :

23-4	10 + 10 poumons	38° 5
25-4	10 poumons	39° 2

Les saignées utilisées pour préparer le sérum ont été faites les 16-12, 13-1, 17 et 19-2, 17-3, 8-4, 11-4.

Pour l'injection, les poumons sont broyés finement et passés à travers une toile métallique extrêmement fine. Pour l'injection intra-veineuse, ils sont de plus centrifugés cinq minutes à petite vitesse et le culot rejeté.

L'inoculation comprend à la fois des rickettsias et des albumines de souris; le sérum sera donc à la fois antityphus et antisouris. Cela n'a d'importance que pour les essais de laboratoire et empêche de tenter l'agglutination des rickettsias de poumons de souris.

Les injections sous-cutanées sont suivies au début de l'immunisation, d'un œdème plus ou moins volumineux se résorbant en deux à quatre jours. Dans la suite, les œdèmes locaux sont de plus en plus importants; un certain nombre se transforment en collections liquides donnant à la ponction une sérosité ou un séro-pus, le plus souvent amicrobien (à l'examen direct et après culture). Ce liquide n'est pas virulent pour le cobaye. Après ponction, la cicatrisation est très rapide. Souvent il y a de l'œdème aux parties déclives, loin des points d'injection, au niveau du poitrail, des membres antérieurs. Les réactions ont paru plus prononcées chez le cheval immunisé contre le typhus murin, sans que l'on puisse dire s'il s'agit d'une réaction particulière de l'animal ou de propriétés plus nécrotiques du virus.

Les injections intra-veineuses, même en prenant la précaution de centrifuger et d'injecter une petite dose quelques instants avant la majeure partie de l'injection, déterminent souvent des chûtes brusques avec état syncopal durant de deux à trois minutes.

Le cheval Taïeb, immunisé contre le typhus murin,

a eu un protocole analogue à celui de Msaïd; commencé le 22 juillet, on remplaça à partir du 7 février les injections de poumons virus murins par des injections de poumons virus historique. Les doses de virus historique furent fortes d'emblée : 8, 13 et 10 poumons les 27-2, 1-3 et 5-3, sans réaction dépassant 38°. L'immunisation de Taïeb a été continuée comme celle de Msaïd.

II. PROPRIETES DU SERUM.

Ce sérum présente des anticorps mis en évidence par une augmentation du Weil-Félix et par le test de séro-protection cutanée.

Il possède également un pouvoir empêchant, que l'on met en évidence par injections aux animaux. Nous verrons enfin rapidement son rôle thérapeutique chez l'homme.

A. Réaction de Weil-Félix.

Les deux chevaux font une réaction de Weil-Félix nette mais assez peu importante.

Le sérum du cheval murin Taïeb, qui n'agglutine pas, avant préparation, le proteus X-19 au 1/50, l'agglutine fortement au 1/800 et très faiblement au

1/1.600, au bout de quinze jours. Puis le taux baisse assez vite. Après un mois, il est positif au 1/200 ; il descend ensuite au 1/100 et se maintient sensiblement à ce niveau, même lorsque l'immunisation avec le typhus historique remplace l'immunisation avec le typhus murin.

Le sérum du cheval Msaïd agglutine faiblement au 1/50 avant l'immunisation. La réaction passe en quelques jours au 1/100 avec agglutination faible au 1/200, puis retombe au 1/100 pour rester aux environs de ce taux.

La réaction de Weil-Félix est donc nette, mais faible. L'injection de sérum à l'homme, même à dose supérieure à 100 cc., ne peut provoquer par elle-même l'apparition d'une réaction de Weil-Félix dans le sérum du sujet. Et en effet, des injections à des sujets non typhiques, par erreur de diagnostic, n'ont provoqué aucune augmentation de l'agglutination au proteus X-19 par la suite.

Ceci est important pour pouvoir affirmer le diagnostic de malades traités sur diagnostic clinique de typhus, avant l'apparition du Weil-Félix.

B. Présence d'anticorps neutralisants.

Ils sont mis en évidence par injection intra-dermique chez le lapin, suivant la méthode de P. Giroud.

Ces anticorps se développent très vite et persistent. Ils existent pour le virus murin aussi bien que pour le virus historique; le virus utilisé est celui de poumon de souris. Mais les anticorps sont en plus grande abondance pour le virus murin dans le sérum du cheval Taïeb, pour le virus historique dans le sérum du cheval Msaïd.

Ils se montrent plus abondants dans le sérum des chevaux que dans le sérum de convalescent.

C. Pouvoir empêchant révélé par inoculation péritonéale au cobaye et au rat.

Des poumons de souris infectées sont broyés, légèrement centrifugés pour éliminer les gros fragments et dilués dans du sérum de cheval normal ou de cheval immunisé, de façon qu'à 1 cc. de sérum soit mélangé 1 cc. de virus représentant des doses décroissantes de poumon infecté (1/4, 1/10, 1/100, 1/1.000, etc...).

Les mélanges sont mis à l'étuve pendant quarante-cinq minutes à soixante minuutes, et chacun est inoculé dans le péritoine d'un cobaye ou d'un rat, suivant qu'il s'agit de typhus historique ou de typhus murin. Les températures sont prises deux fois par jour pendant un mois.

Les animaux témoins, inoculés avec un mélange de virus et de sérum de cheval normal, font de la fièvre plus ou moins tôt, suivant la dose de virus inoculé. Elle peut être extrêmement précoce, après vingt - quatre heures seulement d'incubation, par exemple, même lorsqu'il s'agit de typhus historique, pour des doses de 1/4 de poumon. Il s'agit d'ailleurs bien de typhus et non d'infection secondaire, comme le prouvent la stérilité des cultures de sang et d'organes, et les passages à d'autres animaux.

Dans un certain nombre d'essais, aussi bien les rats infectés au typhus murin que les cobayes infectés au typhus historique, les animaux témoins ont réagi jusqu'à une dilution de 1 trillionième de poumon ($1/10^{12}$). La vérification de l'infection typhique a été faite par passage positif à des cobayes neufs, par passage sans résultat à des cobayes ayant eu le typhus, par épreuve avec un virus typhique de passage des cobayes témoins non sacrifiés.

Les animaux ayant reçu les mélanges virus - sérum immun ne font en général rien, même à des doses de 1/4 de poumon. Quelquefois, ils font un typhus de courte durée, survenant après une incubation de huit à dix jours ou plus.

Ce genre d'épreuve ne constitue pas un titrage précis du pouvoir immunisant du sérum, comme celui des sérums antitoxiques *in vivo*. Tel cobaye ayant

reçu 1/100 de poumon + 1 cc. de sérum immun peut faire de la fièvre, alors qu'un cobaye ayant reçu 1/10 ou 1/4 de poumon et du même sérum ne réagira pas.

Mais en inoculant deux ou plusieurs animaux avec les mêmes mélanges et en comparant les groupes entre eux et avec les témoins, on se rend compte que l'activité des sérums de chevaux préparés est manifeste, qu'elle est plus grande de sérum à virus homologue que de sérum à virus hétérologue , et qu'elle est plus grande aussi dans le domaine du typhus historique pour le sérum équin homologue que pour le sérum de convalescent.

D. Action thérapeutique.

La meilleure façon de se rendre compte d'une action sur le typhus est de voir si l'administration du sérum réduit la durée de la maladie. Il faut pour cela des malades dont la date de début de l'affection soit certaine; les témoignages doivent concorder et le plus souvent il s'agit de parents d'un malade, qui sont mis en surveillance et sont atteints à leur tour de typhus. Un bon signe également est la présence d'une réaction de Weil-Félix, faible ou nulle, et qui devient fortement positive par la suite. Une autre condition essentielle d'un traitement sérothérapique

est que l'affection soit encore peu avancée, de préférence avant le 8e jour.

Ces conditions font éliminer un grand nombre de sujets typhiques, vus trop tard ou dont on ne peut préciser la date de début.

Une dizaine de sujets ont été traités jusqu'à maintenant, du 5e au 8e jour de leur maladie. Le sérum a été injecté à la dose de 100 à 150 cc., par voie intra-musculaire, en une ou deux fois. L'action du sérum est prouvée par un abaissement de la courbe thermique qui est manifeste, survenant au plus tard au bout de trois à quatre jours; l'apyrexie survient du 10e au 13e jour; la durée de la maladie est manifestement raccourcie.

En même temps que l'action sur la température, se produit une grosse amélioration de la scène générale et fonctionnelle. Le pouls diminue de fréquence, les urines augmentent, la céphalée et l'insomnie disparaissent.

Il est probable aussi que le sérum aura des propriétés préventives chez l'homme.

Conclusions

1. Si les vaccins vivants avaient une virulence fixe et facilement dosable, et si la réceptivité des sujets était égale et constante, les vaccins vivants seraient l'idéal parce que agissant à dose infime, donc peu coûteux, et donnant sans doute une immunité prolongée. L'expérience ne démontre ni leur innocuité ni leur efficacité constante.

Dans ces conditions, les vaccins tués présentent certaines supériorités :

— ils sont inoffensifs ;

— l'immunité qu'ils provoquent est plus régulière.

2. La grosse difficulté pour les vaccins tués, où l'on doit injecter de grosses quantités d'antigène, consiste justement à obtenir à des conditions économiques satisfaisantes ces grosses quantités de rickettsias.

3. Il est possible d'obtenir un développement massif de rickettsias dans les poumons de différents rongeurs, en particulier de la souris blanche, à la suite d'infections, par voie respiratoire, de ces animaux

éthérisés. Il se produit une hépatisation du poumon, qui est bourré d'éléments pathogènes, ayant conservé intactes leurs propriétés virulentes et antigènes. Cette méthode a été appliquée à différents virus des fièvres exanthématiques (typhus historique, typhus murin, fièvre boutonneuse, fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses), et tout permet de supposer qu'elle est applicable à tous les virus.

4. On peut, en partant de ces poumons, fabriquer un vaccin tué. On a utilisé le formol dans les premières expériences; l'acide phénique et d'autres agents peuvent remplacer ce dernier avec avantage. Un poumon de souris fournit environ 20 cc. de vaccin, composé, pour les neuf-dixièmes au moins, de rickettsias, et ayant l'opacité d'une émulsion contenant un milliard de bacilles typhiques au centimètre cube.

5. Des essais de vaccination contre le typhus historique, à des doses variées, chez le cobaye et chez le singe, montrent que ces animaux sont pratiquement en totalité fortement immunisés et ne réagissent pas à une inoculation d'épreuve à condition que les injections vaccinantes soient répétées (trois fois).

6. Cette vaccination contre le typhus historique fut appliquée à l'homme (15 sujets) ; elle n'a été suivie d'aucune réaction locale ni générale. La re-

cherche de l'immunité provoquée a été faite en étudiant l'augmentation du pouvoir agglutinant du sérum vis-à-vis du proteus X-19 et des Rickettsias Prowazeki, et par le test de séro-protection cutanée (technique P. Giroud), qui donne des résultats identiques lorsqu'on le pratique avec du sérum de vaccinés ou du sérum de convalescents.

7. Cette vaccination pourra, vraisemblablement, être appliquée à toutes les fièvres exanthématiques; des essais faits chez le cobaye contre la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses ont été pleinement satisfaisants.

8. Il est possible, avec cette émulsion formolée de rickettsias du typhus historique, de produire chez le cheval un sérum antiexanthématique hyperimmunisé. Les premiers résultats de son application au cobaye et à l'homme sont supérieurs à ceux publiés jusqu'alors.

Bibliographie

ANDERSON (J.) & GOLDBERGER (J.). — Natural and induced immunity to typhus fever. (*Journ. of Inf. Dis.*, 1912, t. II, p. 402.)

ANDREU ALMAZAN (L.). — Le typhus au Mexique de 1925 à 1935. (*Bulle. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1936, t. XXVIII-II, p. 2.138.)

BABALIAN (A.). — Seize cas de typhus exanthématiques traités avec succès par l'auto-hémothérapie. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1934, t. XXVII, p. 235.)

BALTAZARD (M.). — Typhus murin expérimental. Voie d'introduction et Réceptivité. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, p. 425.)

BALTEANU (I.) & CONSTANTINESCO (N.). — Essais de vaccination contre le typhus exanthématique à l'aide de virus historique enrobé dans l'huile. (*Bul. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1937, t. XXIX-II, p. 2328. - *Bull. Acad. Med. Roumaine*, 1937, t. III, n° 3, page 289.)

— Essais de vaccination dans le typhus exanthématique. Action de l'huile d'olive sur le virus épidémique. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, p. 690.)

BARYKINE (W.), KOMPANEEZ (A.), BOTCHAWOSA (A.) & BAUER (H.). — Nouvelle méthode de

culture du virus du typhus exanthématique. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1938, t. XXX-I, p. 326.)

BARYKINE (W.), MINERVINE (S.) & KOMPANEEZ (A.). — Le typhus exanthématique inapparent et son importance épidémiologique. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1930, t. XIX, p. 422.)

BEGUET (M.). — Organisation et fonctionnement du Service des sérums de convalescent à l'Institut Pasteur d'Algérie. (*Arch. Inst. Pasteur d'Alger*, 1938, t. XVI, p. 232.)

BIRAUD (Y.). — Prophylaxie du typhus exanthématique et la vaccination contre cette maladie. (*S.D.N. - Bull. Org. Hyg.*, 1937, n° 6, p. 216.)

BIRAUD (Y.) & DEUTSCHMAN (S.). — Typhus et autres affections exanthématiques à rickettsias (question des vaccinations). (*S.D.N. - Rapport épidémiologique de la Section d'Hygiène du Secrétariat*, 1936, n° 183, p. 138.)

BLAIZOT (JACQUES-PIERRE). — La vaccination contre le typhus exanthématique. Exposé de la méthode par virus vivant bilié. (*Thèse*, Paris, 1935.)

BLANC (G.). — Recherches sur le typhus exanthématique poursuivies au Labo de Nich d'avril à octobre 1915. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1916, t.IX, p. 311.)

— Histoire et enseignement d'une vaccination contre le typhus exanthématique, faite à Petitjean. (*Rev. Hyg. et Méd. prév.*, 1936, t. LVIII, p. 252.)

— La vaccination contre le typhus exanthématique au Maroc. (*Bruxelles Médical*, 22 nov. 1936, t. XVII, p. 116.)

La vaccination contre le typhus exanthématique. (*Annales de Médecine*, 1937, t. XXXXII, p, 440.)

BLANC (G.) & BALTAZARD. — Longévité du typhus murin chez la puce *(xenopsylla cheopsis)*. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1936, t. CCII, p. 1461.)

— Longue conservation à sec du virus du typhus murin dans les déjections de puces infectées. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1937, t. CCIV, p. 1046.)

— Utilisation du virus desséché pour la préparation d'un vaccin contre le typhus exanthématique. (*Bull. Acad. Méd.*, 1937, t. CXVIII, p. 166.)

— Action de la bile sur le virus du typhus murin. (*C-R Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, p. 428.)

— Vaccinations contre le typhus exanthématique par virus séché de typhus murin provenant de puces infectées. *C.-R. Acad. Sciences*, 1938, t.CCVII, page 547.)

— Réceptivité comparée du cobaye et de l'homme au virus du typhus murin. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1938, tome CXXVIII, p. 733.)

— Vaccination contre le typhus exanthématique par virus vivant; son application au Maroc. (*Rev. Hyg. et Méd. prév.*, 1939, t. LXI, p. 593.)

— Recherches sur la durée de l'immunité conférée à l'homme par l'infection fébrile ou inapparente du typhus murin. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1939, t. CCIX, p. 419.)

— Longévité du virus du typhus murin dans les déjections de puces infectées. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1940, t. XXXIII, p. 25.)

BLANC (G.) & CAMINOPETROS. — Essais de vaccination préventive contre le typhus. (*Arch. Inst. Pasteur Hellénique*, 1924, p. 149.)

BLANC (G.) & DELAGE. — Quelques données physico-chimiques sur le comportement des virus typhiques vis-à-vis de la bile; tension superficielle. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 1471.)

BLANC (G.) & GAUD. — Vaccination contre le typhus exanthématique au Maroc. Premières applications de la méthode par vaccin vivant bilié. (*Bull. Acad. Méd.*, 1935, t. CXIII, p. 407.)

BLANC (G.) & NOURY. — Phénomène de prémunition chez le cobaye au cours de l'infection typhique. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, p. 522.)

BLANC (G.), NOURY & BALTAZARD. — Réaction de Neill-Mooser et Typhus murin. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 439.)

— Présence et prémunité au cours du typhus exanthématique et au cours de l'infection inapparente par virus bilié. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1935, t. CCI, page 1226.)

— L'état de prémunition contre le typhus chez l'homme. Simple et double vaccination. (*Bull. Acad. Méd.*, 1936, t. CXVI, p. 33.)

BLANC (G.), NOURY, BALTAZARD & BARNEOU. — Essais de vaccination humaine contre le typhus exanthématique avec un vaccin vivant. (*Bull. Acad. Méd.*, 1933, t. CX, p. 274.)

BLANC (G.), NOURY, BALTAZARD, BRUNEAU & BARNEOU. — Nouvelles expériences de vaccina-

tion humaine contre le typhus exanthématique par vaccin vivant. Infection et immunité. (*Bull. Acad. Méd.*, 1934, t. III, p. 582.)

BLANC (G.), NOURY, BALTAZARD & FISCHER. — Sur la présence, dans l'encéphale de rats de Casablanca, d'un virus ayant les caractères du typhus murin. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, page 132.)

BONJEAN (M.) & NAIN (M.). — La réaction de Weil-Félix chez les sujets vaccinés contre le typhus par le vaccin bilié de Blanc. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXV, p. 998.)

BREINL (F.). — Immunisierungsversuche gegen Fleckfieber mit Kunstlichinfizierten kleidarlaüsen. (*Zeisch. f. Immunit. und Exper. Therap.*, 1924, t. XXXXI, page 97.)

— Studies on typhus murin in the louse. (*J. of Inf. Dis.*, 1924, t. XXXIV, p. 1.)

BRIGHAM (G.-D.). — Endemic typhus in mice. (*U.-S. Pub. Health. Rep.*, 1938, t. MMMMMCCCLXII, p. 1251.)

BRUYNOGHE (R.) & JADIN (J.). — Culture du virus typhique murin sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1936, t. XXI, p. 153.)

BUSSIÈRE (F.). — Note sur un essai de traitement du typhus par l'injection extemporanée du sang de typhique en convalescence. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1916, t. IX, p. 673.)

BUSTAMENTE (M.), VARDA (G.) & NERI (K.). — Prophylaxie du typhus au moyen de sérum. (*Bol.*

Inst. del Hig., avril 1935, t. II, p. 157 - in *Bull. Inst. Pasteur*, 1936, t. XXXIV, p. 488.)

CANET (JEAN). — Contribution à l'étude de la vaccination contre les fièvres exanthématiques. (*Thèse*, Paris, 1934.)

CANTACUZÈNE, CIUCA (M.), GALASESCO & GERARD (F.). — Essais de sérothérapie anti-exanthématique. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1919, t. XII, p. 367.)

CASTANEDA (R.). — Sur le mécanisme de l'immunité dans le typhus exanthématique. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1937, t. XXIX-I, p. 730.)

— The role of the body temperature in experimental typhus infection (Généralized rickettsial infection of the peritoneum in guinea-pigs, rabbits and sheeps). (*J. of Immun.*, 1937, t. XXXIII, p. 101.)

— Experimental pneumonia produced by typhus rickettsia. (*Amer. J. Path.*, 1939, t. XV, p. 467.)

CASTANEDA (R.), VARGAS & CURIEL. — Response in the horse to mexican typhus infection. (*J. of Immunol.*, 1938, t. XXXV, p. 47.)

CEDER, DYER, RUMREICH & BADGER. — Typhus virus in feces of infected fleas *(xenopsylla cheopsis)* and duration of infectivity of fleas. (*U.-S. Pub. Health Rep.*, 1931, t. XXXXVI-II, p. 3103.)

CHODZKO. — Expérience polonaise de la vaccination préventive contre le typhus exanthématique d'après la méthode de Weigl. (*Bull. Off. Inter. Hyg. Pub.*, 1933, t. XXV-II, p. 1549.)

CHRZANOWSKI & MOSING. — Sur l'emploi des rickettsias des crottes de poux pour la vaccination du typhus exanthématique. (*Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1933, t. XXII, p. 346.)

CIUCA (M.), BALTEANU (J.) & CONSTANTINESCO. — Contrôle expérimental de la forme inapparente de typhus exanthématique chez l'homme. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 514.)

— La maladie inapparente comme réservoir humain de typhus exanthématique chez l'homme. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 514.)

COMBIESCO. — Virus du typhus exanthématique épidémique (historique) en excipient gras. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1937, t. CXXIV, p. 483.)

Compte-rendu de la session extraordinaire de mai 1937 du comité permanent de l'Office international d'Hygiène publique. (In *Rev. Hyg. et Méd. Prév.*, 1937, t. LIX, p. 597.)

Congrès d'Alger de la Fédération des Sociétés des Sciences médicales de l'Afrique du Nord. (Alger, mars 1937.)

COX (H.-R.). — Use of yolk sac of developing chick embryo as medium for growing rickettsia of Rocky Mountain Spotted Fever and Typhus groups. (*U.-S. Pub. Health Rep.*, 1938, t. MMMMMCCCLXII, p. 2241.)

DA ROCHA LIMA. — Essais de vaccination contre le typhus exanthématique. (*Munch. Med. Wochen.*, 24 décembre 1918, p. 1454 - in *Bull: Instt Pasteur*, 1919, t. XVII, p. 343.)

DECOURT (P.), & SALLARD (J.). — Le sérum de convalescent dans le typhus exanthématique. (*Rev. Méd. Hyg. Trop.*, 1930, t. XXII, p. 200.)

DŒR & SCHNABEL. — Recherches expérimentales sur l'infection et l'immunité dans le typhus exanthématique. (*Wien. Klin. Woch.*, 1919, n° 36 - In *Bull. Inst. Pasteur*, 1919, t. XVII, p. 821.)

DŒR, SCHNABEL & VOCHTING. — Das verhalten der körpertemperatur beim Fleckfieber der menschen und der experimental infizierbaren laboratoriumstiere. (*Zeitsch. f. Immun.*, 1921, t. XXXI, p. 249.)

DURAND (G.). — La prophylaxie du typhus exanthématique en Tunisie. Epouillage et vaccination. (*Thèse*, Paris, 1937.)

DURAND (P.). — Essais de sérothérapie curative du typhus exanthématique par voie méningée. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1932, t. CLXXXXIV, p. 1764.)

DURAND (P.) & GIROUD (P.). — Essais de vaccination contre le typhus historique au moyen de rickettsias tuées par le formol (souches pulmonaires). (*Arch. Institut Pasteur Tunis*, 1940, t. XXIX, p. 25 - *C.-R. Acad. Sciences*, 1940, t. CCX, p. 493.)

— Essais de vaccination contre le virus pourpré (fièvre des Montagnes Rocheuses) au moyen de rickettsias tuées par le formol (souches pulmonaires). (*C.-R. Acad. Sciences*, 1940, t. CCX, p. 573.)

DURAND (P.), GIROUD (P.) & SPARROW (H.). — Inoculation pulmonaire du virus pourpré (fièvre des Montagnes Rocheuses). (*C.-R. Acad. Sciences*, 1940, t. CCX, p. 751.)

DURAND (P.) & SPARROW (H.). — Développement dans les poumons de souris, de virus typhique et boutonneux instillé par voie respiratoire. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1940, t. XXIX, p. 1.)

DYER, WORKMAN, CEDER, BADGER & RUMREICH. — The multiplication of the virus of endemis typhus in the rat flea, xenopsylla cheopis. (*U.-S. Pub. Health Rep.*, 1932, t. XXXXVII-1, p. 987.)

DYER, WORKMAN & RUMREICH. — The preparation of a vaccine from fleas infected with endemic typhus. (*U.-S. Pub. Health Rep.*, 1932, t. XXXXVII-1, p. 1329.)

FEJGIN (BROILSLAWA). — Sur la persistance du virus du typhus exanthématique dans les poux. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXIII, p. 37.)

FITZPATRICK (F.-K.). — Vaccination of monkeys with agar tissue cultures of european rickettsiæ. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, t. XXXXII, p. 217.)

— Vaccination against Spotted Fever with agar tissue cultures. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1939, tome XXXXII, p. 219.)

GADJOS (S.) & TCHANG (J.). — Researches concerning typhus in North China. (*Chin. Med. J.*, 1933, t. XXXXVII, p. 441.)

GAUD. — Sur la vaccination humaine contre le typhus par la méthode de Blanc. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1935, t. XXVII-1, p. 474.)

— Sur les résultats de la vaccination contre le typhus exanthématique par la méthode de Blanc (épidémie

de Petitjean). (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1938, t. XXVIII-I, p. 664.)

— Vaccin contre le typhus par la méthode de Blanc au cours de l'épidémie du Maroc. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1938, t. XXX-I, p. 298.)

— Vaccination contre le typhus exanthématique par la méthode de Blanc au cours de l'épidémie de 1938 au Maroc. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1938, t. XXX-II, p. 2551.)

GIROUD (P.). — Action sur le virus historique de Tunis de sérum antityphique murin de Zinsser. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1935, t. XXIV, p. 475.)

— Essais négatifs de conservation du virus typhique par dessication. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1935, t. XXIV, p. 481.)

— Immunisation contre le typhus à l'aide de cultures desséchées et enrobées de virus typhique murin. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, p. 1071 - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1936, t. XXV, p. 419.)

— Les anticorps des infections exanthématiques. Le test de séro-protection cutanée locale. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1938, t. XXXI, p. 245.)

— Essais de mise en évidence des anticorps des typhus exanthématiques par un test cutané. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXVII, p. 397.)

— Variations de la virulence des organes et des cultures du virus typhique murin mises en évidence dans la peau. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXVII, p. 864.)

— La sensibilité cutanée locale vis-à-vis d'un virus typhique murin est inversement proportionnelle à la réecptivité générale de l'organisme. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXVIII, p. 590.)

— Variations des réactions cutanées locales à la suite d'inoculations successives de rickettsias de typhus murin. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXX, p. 230.)

— Dosage de la virulence des nodules cutanés provoqués par l'inoculation ou la réinoculation des rickettsias. Pouvoir neutralisant de la peau. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXXI, p. 1154.)

GIROUD (P.) & PLOTZ. — Immunité croisée entre les cultures de typhus exanthématique historique ou murin et les virus de passage. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1935, t. CC, p. 1255 - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1935, t. XXIV, p. 470.)

— Essais sur les variations du pouvoir infectant et vaccinant des cultures des virus typhiques en fonction des voies d'introduction. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXI, p. 312.)

GIROUD (P.) & PANTHIER (R.). — Comportement de la souris blanche à la suite de l'inoculation de virus typhique murin. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1939, tome XXXII, p. 404.)

— Possibilité de diminution du domaine antigène de virus typhique murin-cobaye après passage sur souris. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXXI, p. 987.)

HAMDI (H.). — Uber die ergebnisse der immunisierungsversuche gegen typhus exanthematicus. (*Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Krank.*, 1916, t. LXXXII, p. 235.)

HERZIG (A.). — La prophylaxie contre le typhus exanthématique par la vaccination d'après la méthode du Pr Weigl. (*Presse Médicale*, 15 avril 1939, page 571.)

HILGERMAN (R.) & ARNAULDI (W.). — Traitement préventif et curatif du typhus au moyen du vaccin préparé avec le proteus X-19. (*Deutsch. Med. Woch.*, 20 décembre 1917, p. 1582 - in *Bull: Inst. Pasteur*, 1918, t. XVI, p. 225.)

IONESCO (C.), MIHAESTI, CIUCA (M.), BALTEANU (I.) & COMBIESCO (D.). — Rapport de la Commission sur l'Epidémiologie et la Prophylaxie du Typhus exanthématique. (*Bull Acad. Méd. Roumaine*, 1939, t. VIII, p. 421.)

JULLIARD. — L'épidémie de typhus à Marrakech (novembre 1937 - juillet 1938). (*Rev. Serv. Santé Militaire*, 1939, t. CX, p. 951.)

JULLIARD, HENAFF (H.) & POUBLAU. — Vaccination contre le typhus, de la garnison de Marrakech, de 1937 à 1938. (*Maroc Médical*, 1939, t. XIX, p. 1.)

KEMP. — Active immunity to endemic typhus fever as produced by formolized infected tissue. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, t. XXIX, p. 353.)

KLIGLER (I.-J.) & ASCHNER (M.). — Cultivation of european type of typhus rickettsia in presence of live tissue. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1933, t. XXXI, p. 349.)

KLIGLER (I.-J.) & LEVINE (SONIA). — Immunization of monkeys and humans with formolized tissue cultures of typhus rickettsia. (*Tr. of Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1938, t. XXXII, p. 93.)

KLIGLER (I.-J.) & OLITZKI (L.). — Expériences d'immunisation dans le typhus exanthématique par le virus de cerveau de cobaye traité de diverses manières. (*Zeitschr. f. Immun.*, 1932, t. LXXVI, p. 355 - in *Bull. Inst. Pasteur*, 1933, t. XXXI, p. 1141.)

KLIGLER (I.-J.), OLITZKI (L.), & ASCHNER (M.). — Immunization of guinea pigs against typhus exanthematicus. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, t. XXIX, p. 456.)

LAIGRET (J.). — Vaccin de l'Institut Pasteur de Tunis pour l'immunisation contre le typhus exanthématique. (Communication faite au *Congrès d'Alger*, 1937, p. 87.)

LAIGRET (J.) & DURAND (R.). — Essais négatifs d'atténuation des virus typhiques par le vieillissement. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1935, t. XXIV, p. 77.)

— Technique de la préparation des vaccins enrobés dans le jaune d'œuf. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1936, t. XXV, p. 570.)

— Technique de la dessication et de l'enrobage du virus typhique murin. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1936, t. XXV, p. 82.)

— Vaccination contre le typhus exanthématique par vaccin enrobé de l'Institut Pasteur de Tunis. Examen critique de 32.000 vaccinations. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1937, t. XXVI, p. 453.)

— Vaccination contre le typhus exanthématique en Tunisie. Modifications apportées à la technique de préparation et d'inoculation du vaccin. (*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1939, t. XXXII, p. 735.)

— La vaccination contre le typhus exanthématique. Nouvelle technique de préparation du vaccin : emploi du cerveau de souris. (*Bull. Acad. Méd.*, 1939, t. CXXII, p. 84.)

— Modification de l'action pathogène de deux souches de virus typhique murin entretenues par passage sur la souris blanche. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1939, t. CCVIII, p. 673.)

LAIGRET (J.), DURAND (R.) & BELFORT. — Vaccination antiexanthématique dans un foyer tunisien de typhus. Arrêt immédiat d'une épidémie sévère. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1935, t. CCII, p. 519.)

— Quatre mille vaccinations contre le typhus exanthématique en Tunisie et en Algérie. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1937, t. XXIX-I, p. 743.)

LAIGRET (J.), DURAND (R.), BELFORT (J.) & LEFAUCHEUR (J.). — La vaccination contre le typhus exanthématique en Algérie. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1938, t. XXX-I, p. 308.)

LAURENS (M.), FORT (M.) & BERNIER (M.). — La vaccination contre le typhus exanthématique. L'expérience marocaine (1937-1938). Application en milieu militaire à Casablanca. (*Rev. Serv. Santé Militaire*, 1939, t. CX, p. 951.)

LEBAILLY. — Essais de vaccination du cobaye contre le typhus exanthématique. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1928, t. XVII, p. 224.)

LEBAILLY & POIRSON. — Essais de vaccination préventive contre le typhus exanthématique. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1919, t. II, p. 31.)

LEGRAIN (E.). — Sur les propriétés biologiques du sérum de convalescent de typhus exanthématique. (*Société de Biologie*, séance du 19 janvier 1895, p. 32.)

LEMAIRE. — Note sur l'emploi du sérum de convalescent et du sérum de Zinsser dans le traitement du typhus exanthématique. (*Bull. Acad. Méd.*, 1938, t. CXX, p. 209.)

LÉPINE (P.). — Résultats éloignés de l'immunité croisée des cobayes aux diverses souches de typhus exanthématique humains et murins. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1932, t. III, p. 931.)

— Essais d'immunité croisée des cobayes inoculés avec diverses souches de typhus exanthématique d'origine épidémique, endémique et murine. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 1245.)

— Typhus et Fièvres exanthématiques. (In *Les ultra-virus des maladies humaines*, par LEVADITI et LÉPINE, Masson, 1938.)

LÉPINE (P.) & BILFINGER (F.). — Infection expérimentale du pou par le virus murin du typhus exanthématique. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1934, tome CLXXXVIII, p. 1553.)

MACHIAVELLO (A.). — Investigaciones soble la bacteriologia et immunologia del tifo exantematico. (Imp. y Lito. Universo, Santiago, 1938.)

MACHIAVELLO (A.) & DRESSER (R.). — A modified method of obtaining large amounts of Rickettsia Prowazeki by Rœntgen irradiation of rats. (*J. Exp. Med.*, 1935, t. LXII, p. 297.)

MAC COY & NEIL (H.). — A report of an unsucessful attempt to immunize monkeys against typhus infection by cultures of b. typhi exanthematici (Plotz). (*U.-S. Pub. Health Rep.*, 1917, t. XXXII-I, p. 841.)

MARIANI (G.). — Sulla vaccinazione contro le rickettsiosi umane. (*Ann. d'Ig.*, 1938, t. XXXXVIII, p. 372.)

— Vaccinazioni contro il tifo esantematico eseguite nel 1938 sull' altipiano etiopico con il vaccino Weigl. (*Ann. d'Ig.*, 1939, t. XXXXIX, p. 316.)

MARRE (André). — L'état actuel de la prophylaxie du typhus exanthématique et de la vaccination contre cette maladie. (*Thèse*, Paris, 1938.)

MITCHELL (J.-M.). — Note sur la prophylaxie du typhus exanthématique. (*Bull. Inst. Pasteur*, 1921, t. XIX, p. 868.)

MODINOS. — Un vaccin contre le typhus exanthématique. (*J. of Egypt Med. Assoc.*, 1929, t. XII, p. 236.)

MOHAMED SCHAHIN PACHA. — Essai du vaccin antityphique (méthode de Weigl) en Egypte. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1935, t. XXVII-I, p. 482.)

MOLLERS (B.) & WOLFF (G.). — Observations sur les vaccinations contre le typhus. (*Deutsch. Med. Wochens.*, 20 juin 1918 - in *Bull. Inst. Pasteur*, 1919, t. XVII, p. 105.)

— Résultats acquis sur la vaccination contre le typhus exanthématique. (*Zeitsch. f. Hug. Trop.*, 1919, tome LXXXVIII, p. 41 - in *Bull. Inst. Pasteur*, 1920, t. XVIII, p. 711.)

MONVOISIN (G.). — Le typhus exanthématique. Son traitement par les injections intra-veineuses de sérum de convalescents (à propos de l'épidémie de typhus du camp de prisonniers de Wittenberg, 1914-1918). (*Thèse*, Paris, 1919.)

MOOSER & SPARROW (H.). — Immunisation croisée entre un virus de typhus historique (souche tunisienne) et des virus de typhus d'origine mexicaine (souche murine et souche humaine). (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1933, t. XXII, p. 1.)

MOSING (H.). — Le typhus exanthématique en Pologne. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Pub.*, 1938, t. XXX-II, page 1715.)

NICOLLE (C.). — Reproduction expérimentale du typhus exanthématique chez le singe. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1909, t. CXXXXIX, p. 157.)

— Essais de vaccination préventive dans le typhus exanthématique. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1916, tome CLXIII, p. 38 - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1916, t. IX, p. 241.)

— Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1919, t. VI, pages 43 et 52.)

— Contribution à l'étude des affections inapparentes. Le typhus exanthématique inapparent. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1925, t. XIV, p. 149.)

— Origine commune des typhus et des autres fièvres exanthématiques; leur individualité présente. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, t. XXI, p. 32.)

— L'immunité et l'immunisation contre le typhus exanthématique. Position et état actuel de la question. (*Rev. d'Immunol.*, 1935, t. I, p. 9.)

NICOLLE (C.) & BLAIZOT. — Essais de vaccination préventive contre le typhus. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1916, t. IX, p. 127.)

— Sur la préparation d'un sérum antiexanthématique expérimental et ses premières applications au traitement du typhus chez l'homme. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1916, t. IX, p. 225.)

— Sur la préparation d'un sérum antiexanthématique expérimental et ses premières applications au traitement du typhus chez l'homme. (*Ann. Inst. Pasteur* 1916, t. XXX, p. 446 - *C.-R. Acad. Sciences*, 1916, t. CLXII, p. 525.)

— Sur le résultat de la sérothérapie dans le traitement du typhus exanthématique. (*Bull. Acad. Méd.*, 1916, t. LXXVI, p. 95.)

NICOLLE (C.), COMTE & CONSEIL. — Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1909, t. CXXXIX, p. 486.)

NICOLLE (C.) & CONSEIL. — Propriétés du sérum de malades convalescents et des animaux guéris du typhus exanthématique. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1910, t. CLI, p. 598.)

— Prévention du typhus exanthématique au moyen de sérum de convalescent chez les personnes contaminées par les poux des malades. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1920, t. LXXXIII, p. 991.)

— Sur la production d'un sérum expérimental préventif du typhus exanthématique. Etapes et solution du problème. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1925, t. CLXXXI, p. 201 - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1925, t. XIV, page 355.)

— Le typhus exanthématique. (*In* ROGER, WIDAL & TEYSSIER : « *Nouveau Traité de Médecine* » [Masson, 1932].)

NICOLLE (C.) & LAIGRET (J.). — L'épreuve des immunités croisées dans les différents typhus. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, t. XXI, p. 251.)

— Recherches sur un virus typhique murin isolé à Anvers, de rats sur un bateau en provenance de l'Afrique du Nord. Immunité croisée avec d'autres virus exanthématiques. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1933, t. XXII, p. 338.)

— Extension du pouvoir immunisant des virus exanthématiques par association de deux virus d'origine différente (virus typhique contre virus de la fièvre pourprée). (*C.-R. Acad. Sciences*, 1933, t. CLXXXXVI, p. 587.)

— Vaccination contre le typhus exanthématique par le virus typhique vivant desséché et enrobé. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1935, t. CCI, p. 372 - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1936, t. XXV, p. 40.)

NICOLLE (C.), LAIGRET (J.) & SPARROW (H.). — Vaccins contre le typhus exanthématique par voie digestive chez le singe. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1933, t. CLXXXXVII, p. 1709 - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1934, t. XXIII, p. 15.)

NICOLLE (C.) & LEBAILLY. — Les infections expérimentales inapparentes. Exemples tirés du typhus exanthématique. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1919, tome CLXVIII, p. 800.)

NICOLLE (C.) & SPARROW (H.). — Application au cobaye et à l'homme de la méthode de vaccination contre le typhus exanthématique par l'emploi d'intestins phéniqués de poux (méthode de Weigl). (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932, t. XXI, p. 25.)

— Le faible pouvoir pathogène pour les petits singes, du virus murin I des rats du port de Tunis, inoculé par les voies péritonéales, sous-cutanées et conjonctivales. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1935, t. XXIV, p. 461.)

— Infection par voie conjonctivale des petits singes avec le virus typhique murin I des rats de Tunis. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1935, t. CC, p. 1702.)

— Faible pouvoir pathogène pour les petits singes du virus murin I des rats du port de Tunis. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1935, t. CC, p. 876.)

NICOLLE (C.), SPARROW (H.) & CONSEIL. — Vaccination préventive de l'homme contre le typhus exanthématique par inoculation répétées de petites doses de virus. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1927, t. XVI, p. 1.)

— Vaccination préventive de l'homme contre le typhus exanthématique, par l'emploi de petites doses virulentes répétées (cerveau de cobaye). (*C.-R. Acad. Sciences*, 1927, t. CLXXXIV, p. 859.)

NIGG (CLARA). — Studies on cultures strains of european

and murine typhus. (*J. Exp. Med.*, 1936, t. LXIII, p. 341.)

NIGG (CLARA) & LANDSTEINER (K.). — Studies on the cultivation of the typhus fever rickettsias in the présence of live tissue. (*J. Exp. Med.*, 1932, t. LV, p. 563.)

NOGUCHI (H.). — Immunity studies of Rocky Mountain Spotted Fever. Usefulness of immune serum in suppressing an impending infection. (*J. Exp. Med.*, 1923, t. LVII, p. 383.)

NOURY (M.). — Présence du virus typhique dans la moelle épinière. Essais d'atténuation de ce virus par dessication. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, t. XXVIII, p. 906.)

— Essais d'immunisation contre le typhus exanthématique par des doses répétées de vaccin tué. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXXV, p. 849.)

OLITZKY (P.). — Immunologic studies in typhus exanthematicus. (*J. of Immun.*, 1916, t. II, p. 363.)

OTTO & ROTHACKER. — De la vaccination contre le typhus exanthématique. (*Deutsch. Med. Woch.*, 16 janvier 1919 - in *Bull. Inst. Pasteur*, 1919, t XVII, p. 344.)

PARKER (R.). — Rocky Mountain Spotted Fever. Rusults of ten years' prophylactic vaccination. (*J. Inf. Dis.*, 1935, t. LVII, p. 78.)

PARROT. — Problème de l'immunité dans les rickettsioses. (*Thèse*, Alger, 1937.)

PINKERTON (H.). — Comparative study of european and mexican typhus in laboratory animals. (*J. Exp. Med.*, 1931, t. LIV, p. 181.)

PINKERTON (H.) & HASS (G.-M.). — The behavior of Rickettsia Prowazeki in tissues cultures. (*J. Exp. Med.*, 1931, t. LIV, p. 307.)

PLAZY (L.) & GERMAIN. — Un cas de fièvre exanthématique traité avec succès par le sang de convalescent de typhus. (*Bull. Acad. Méd.*, 1932, t. CVII, p. 152.)

PLAZY (L.), GERMAIN & PLAZY (M.). — Du traitement de la fièvre exanthématique par le sang total de convalescent de la même maladie. (*Bull. Acad. Méd.*, 1932, t. CVII, p. 205.)

PLOTZ (H.). — L'étiologie du typhus. (*Presse Médicale*, 30 mai 1914, p. 411.)

PLOTZ (H.) & GIROUD (P.). — Cultures de rickettsias du typhus exanthématique. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXII, p. 863.)

POIRSON. — Sept observations de malades indigènes traités par le sérum exanthématique. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1916, t. IX, p. 286.)

— Nouveaux essais de sérothérapie dans le typhus exanthématique. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1919, t. II, p. 34.)

POTEL. — Observations cliniques et étiologiques sur les cas de typhus soignés à l'Hôpital de la Marine de Sidi-Abdallah. Action du sérum anti-exanthématique. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1916, t. IX, p. 245.)

RADLO. (P.). — Observations sur la vaccination contre le typhus exanthématique par le vaccin de Weigl. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1937, t. XXVI, p. 667.)

RAMSINE (S.). — Sur l'existence de la forme inapparente du typhus exanthématique chez l'homme. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1929, t. XVIII, p. 247.)

RAUBISCHEK (R.). — Die behandlung der Fleckfieber mit normalen pfederdserum. (*Wien. Klin. Wochen.*, 1915, t. XXVIII, p. 706.)

RAPPORT de la Commission nommée par le Département de Santé pour l'étude du sérum contre le typhus exanthématique. (*Bol. del Inst. de Hig. (Mexique)*, 1935, p. 106 - In *Bull. Inst. Pasteur*, 1936, t. XXXIV, p. 488.)

RAYNAUD (M.). — Essais de sérothérapie contre le typhus exanthématique. (Imprimerie Zamith, Alger, 1896.)

RONSE (M.). — Action de la bile de bœuf sur le virus du typhus exanthématique. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 827.)

ROSENBERG (G.). — Sur la technique de la préparation du vaccin contre le typhus exanthématique d'après DA ROCHA LIMA, avec les modifications et la méthode suivie par WEIGL. (*Arch. f. Schiff. und Tropen. Hygien.*, juin 1922, t. XXVI, p. 129 - In *Bull. Inst. Pasteur*, 1922, t. XX, p. 937.)

RUSS (W.-K.) & KIRSCHNER (L.). — Recherches sur le virus du typhus exanthématique. (*Zeitsch. f. Hyg. und Infect.*, 1921, t. LXXXXII, p. 38 - In *Bull. Inst. Pasteur*, 1923, t. XXI, p. 293.)

SAVINI (E.). — Essais de vaccinothérapie préventive dans le typhus exanthématique, la scarlatine et la rougeole. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1923, t. LXXXIX, p. 694.)

SCHWEICKHARDT (ERWIN). — Die verbreitung des fleckfiebers in Mexico und der gegenwärtige stand seiner bekämpfung und behandlung mit schutzimpfstoff und heilsurm. (*Arch. Schif. und Trop. Hyg.*, 1938, t. XXXXII, p. 350.)

SERGENT (ED.). — Conclusions du rapport de la consultation d'experts sur la prophylaxie du typhus exanthématique et la vaccination contre cette maladie. (*Algérie Médicale*, juillet 1937, p. 401.)

SERGENT (ED.) & PARROT. — Immunité et prémunition. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1935, t. LV, p. 385.)

SPARROW (H.). — Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1923, tome LXXXIX, p. 1349.)

— Etude expérimentale du typhus exanthématique ; inoculations de doses de virus sub-infectantes. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1926, t. LXXXXI, p. 1341.)

— Procédé efficace d'immuniser contre le typhus par virus vivant. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1926, t. LXXXXI, page 1342.)

— Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique poursuivies à l'Institut Pasteur de Tunis. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1927, t. XVI, p. 33.)

— Epreuve d'immunisation croisée entre deux virus typhiques : virus historique européen et virus murin mexicain. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1933, t. XXII, p. 21.)

— Enquête sur la présence du virus typhique chez la souris de Tunis. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1935, t. XXIV, p. 435.)

— Essais d'immunisation avec virus murin I de Tunis, introduit par voie nasale. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1935, t. CCI, p. 1441 - *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1936, t. XXV, p. 284.)

— Essais de vaccination avec rickettsias du virus murin I de Tunis. (*C.-R. Acad. Sciences*, 1935, t. CCI, p. 1524.)

— Essais de vaccination de l'homme par voie oculaire avec le virus murin I de Tunis. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1937, t. XXVI, p. 13.)

— Abondance des rickettsias du typhus murin cultivées dans les poux. (*Revue d'Immunologie*, 1939, t. V, p. 462.)

SPARROW (H.) & LOMBROSO (UGO). — Inoculation du typhus exanthématique par voie nasale et conjonctivale. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1929, t. XVIII, p. 1.)

SPARROW (H.) & MARESCHAL (M.). — Essais d'immunisation de l'homme par voie oculaire avec les rickettsias du virus murin I de Tunis. (*Bull. Acad. Méd.*, 1938, t. CXIX, p. 140.)

— Immunisation de l'homme par voie oculaire avec les rickettsias du virus murin I de Tunis. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1940, t. XXIX, p. 53.)

SPENCER (H.) & PARKER (R.). — Rocky Mountain Spotted Fever : vaccination of monkeys and men. (*U.-S. Pub. Health Rep.*, 1925, t. XXXX-II, p. 2160.)

STARZYK (J.). — Vitalité, virulence et pouvoir immunisant du Rickettsias Prowazeki, conservé en dehors de l'organisme du pou. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1937, t. XXVII, p. 263.)

VARELA (G.) & PARADA GAY (M.-A.). — Préparation du vaccin contre le typhus exanthématique. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 1465.)

VARELA (G.), PARADA GAY (M.-A.), & AGUAYO (M.). — Expériences avec le sérum contre le typhus exanthématique. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 436.)

VARELA (G.), PARADA (A.), & RAMOS (V.). — Active immunization against tunisian typhus fever with mexican typhus vaccine. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, t. XXX, p. 206.)

VEINTEMILLAS (F.). — Vaccination against typhus fever with the Zinsser-Castaneda vaccin. (*J. of Immun.*, 1939, t. XXXVI, p. 339.)

VIOLLE (H.). — Contribution à l'étude du virus exanthématique murin, en particulier chez le lapin. Sa persistance dans l'organisme de cet animal. Son importance éventuelle dans la préparation du vaccin. (*Bull. Acad. Méd.*, 1937, t. CXVII, p. 543.)

WAJS (E.). — Le traitement du typhus exanthématique par les auto-inoculations de L.C.R. (*Lekars wojskowy*, 1921, n° 32 - In *Bull. Inst. Pasteur*, 1922, t. XX, p. 168.)

WEIGL. — Recherches sur Rickettsia Prowazeki. (*Bull. Inst. Pasteur*, 1920, t. XVIII, p. 709.)

— Die methoden der activen Fleckfieber immunisiering (*Bull. Acad. Polon. Sc. Méd.*, 1920, p. 25-62.)

— Faits d'observation et expériences démontrant l'efficacité du vaccin à rickettsias pour la prévention du typhus. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1933, t. XXII, p. 315.)

— Les résultats obtenus en 1931 et 1932 grâce à la vaccination préventive contre le typhus exanthématique avec le vaccin tiré des rickettsias. (*C.-R. mens. des Séances de la classe de Médecine [Acad. Polon. Sc. et Let.]*, février 1933, nos 2-4, p. 4.)

— La séro-vaccination de l'homme contre le typhus. (*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1937, t. XXVI, p. 665.)

WEIL (E.) & BREINL (F.). — Experimental studies on infection and immunity in typhus. (*J. Inf. Dis.*, 1923, t. XXXIII, p. 60.)

ZIA (S.-H.). — Present status on vaccination against typhus fever. (*Chin. Med. J.*, 1935, t. XXXXIX-II, p. 679.)

ZIA (S.-H.) & WU (CHAO-JEN). — Protection against experimental typhus infection (Peiping strain) with immune mexican typhus serum. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, t. XXXII, p. 1406.)

— Serum treatment of experimental typhus. (*Chin. Med. J.*, 1936, t. L, suppl. I, p. 270.)

ZINSSER (H.) & BATCHELDER (A.-P.). — Studies on Mexican typhus fever. (*J. Exp. Med.*, 1930, tome LI, p. 847.)

ZINSSER (H.) & CASTANEDA (R.). — Studies on the etiology of mexican typhus fever. (*J. Exp. Med.*, 1930, t. LII, p. 649.)

— Infection with washed Mexican Rickettsia and immunity to european typhus. (*J. Exp. Med.*, 1930, t. LII, p. 865.)

— A note on improvement in the method of vaccine production with rickettsiæ of mexican typhus fever. (*J. of Immunol.*, 1931, t. XXI, p. 403.)

— Active immunization against typhus fever with formalinized virus. (*J. Exp. Med.*, 1931, t. LIII, p. 325.)

— Active immunization against mexican typhus fever with dead virus. (*J. Exp. Med.*, 1931, t. LIII, p. 493.)

— A method of obtaining large amounts of Rickettsia Prowazeki by X ray radiation of rats. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, t. XXIX, p. 840.)

— On the serum reactions of mexican and european typhus rickettsia. (*J. Exp. Med.*, 1932, t. LVI, page 455.)

— Further experiments on active immunization against typhus fever with killed rickettsias. (*J. Exp. Med.*, 1933, t. LVII, p. 381.)

— A report on the porperties of the serum of a horse immunized with killed formalinized rickettsia. (*J. Exp. Med.*, 1933, t. LVII, p. 391.)

— The passive immunization of guinea-pigs, infected with european virus, with serum of a horse treated with killed rickettsia of mexican type. (*J. Exp. Med.*, 1934, t. LIX, p. 471.)

ZINSSER (H.), CASTANEDA (R.), & HAGER (F.-D.). — Protective action of concentrated antityphus serum (murine type) against european typhus virus. (*Pr. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1935, t. XXXIII, page 44.)

ZINSSER (H.), CASTANEDA (R.), & SEASTONE (C.-V.). — Studies on typhus fever. Reduction of resistance by diet deficiency. (*J. Exp. Med.*, 1931, t. LIII, p. 333.)

ZINSSER (H.) & MACHIAVELLO (A.). — Enlarged tissue cultures of european typhus rickettsia for vaccine production. (*Pr, Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1936, t. XXXV, p. 84.)

— On homologous active immunization against the european strain of typhus fever. (*J. Exp. Med.*, 1936, t. LXIV, p. 673.)

ZINSSER (H.), WEI (H.), & FITZPATRICK (F.). — Nouvelles méthodes de culture de rickettsias du typhus à propos de la production de vaccin. (*C.-R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXVII, p. 229.)

— A study of rickettsiæ grown on agar tissue cultures. (*J. Exp. Med.*, 1939, t. LXIX, p. 179.)

VU :

Le Président de Thèse, — *Le Doyen,*

PINOY. — GILLOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 1er Juillet 1940

Le Recteur,

MARTINO.

Imprimerie S. CRESCENZO 8, Rue Drouillet - ALGER Nord-Africaine

TABLE DES MATIERES

PAGES

AVANT-PROPOS 23

Chapitre Premier

HISTORIQUE DE L'IMMUNISATION CONTRE LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE 25

I. Immunisation active 27

1. Méthodes de vaccination jamais appliquées en pratique 27
2. Méthodes de vaccination utilisées en pratique 41

II. Immunisation passive 77

1. Sérum de convalescent 77
2. Sérums expérimentaux 83

Chapitre II

DÉVELOPPEMENT DANS LE POUMON DE RONGEURS DU VIRUS DES FIÈVRES EXANTHÉMATIQUES 91

I. Virus du Typhus historique 94

1. Souris blanche 94
2. Autres Rongeurs 103

II. Virus du Typhus murin 105

1. Souris blanche 105
2. Autres Rongeurs 108

III. Virus Boutonneux 109

1. Tiques 109
2. Virus d'Origine humaine 110

IV. Virus de la Fièvre pourprée 111

PAGES

1. Inoculation d'organes d'animaux de passage 111
2. Dermacentors infectés 113

Chapitre III

Essais de préparation d'un Vaccin tué, à partir des Poumons infectés de Souris 115

I. Vaccin antityphique formolé 115
1. Technique de la préparation 115
2. Vaccination du Cobaye 117
3. Vaccination du Singe 120
4. Vaccination de l'Homme 122

II. Vaccins préparés avec d'autres agents que le formol 127

III. Vaccination contre la Fièvre des Montagnes Rocheuses 129

Chapitre IV

Essai de préparation d'un Sérum anti-exanthématique a l'aide d'Emulsions de Rickettsias 133

I. Préparation du Sérum 133

II. Propriétés du Sérum 137
1. Réaction de Weil-Félix 137
2. Présence d'anticorps neutralisants 138
3. Pouvoir empêchant révélé par inoculation péritonéale au Cobaye et au Rat . 139
4. Action thérapeutique 141

Conclusions 143

Bibliographie 147